



Rôle de Narp dans le développement des dyskinésies induites par la L-DOPA

Marion Malerbi

► To cite this version:

Marion Malerbi. Rôle de Narp dans le développement des dyskinésies induites par la L-DOPA. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066025 . tel-01133511

HAL Id: tel-01133511

<https://theses.hal.science/tel-01133511>

Submitted on 19 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité **Neuroscience**

Ecole doctorale Cerveau-Cognition-Comportement

Présentée par

Marion MALERBI

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Rôle de Narp dans le développement des dyskinésies induites par la L-DOPA

soutenue le 30 janvier 2015

Devant le jury composé de :

Dr. Jocelyne CABOCHE

Présidente

Dr. Pierre-Olivier FERNAGUT

Rapporteur

Dr. Emmanuel VALJENT

Rapporteur

Dr. Lydia KERKERIAN-LE-GOFF

Examinatrice

Dr. Denis HERVE

Examineur

Pr. Jean-Christophe CORVOL

Directeur de thèse

Résumé

Le traitement substitutif par la L-DOPA, indiqué dans la maladie de Parkinson, induit à terme des complications motrices appelées les dyskinésies induites par la L-DOPA. L'apparition des dyskinésies est due, au moins en partie, à la mise en place d'une plasticité aberrante dans le striatum, qui fait suite à des modifications transcriptionnelles induites par la L-DOPA. Une analyse du transcriptome nous a permis d'identifier le gène *Nptx2*, codant pour la neuropentraxine Narp, comme étant un candidat potentiellement impliqué dans l'apparition des dyskinésies. L'objectif de ce travail était d'étudier la régulation et le rôle de Narp dans l'apparition des dyskinésies, dans un modèle de souris lésée à la 6-hydroxydopamine. Nous avons montré que les dyskinésies induites par la L-DOPA sont diminuées chez des souris invalidées pour *Nptx2* (Narp-KO). Par ailleurs, l'injection dans le striatum dorsal d'un adénovirus exprimant une forme dominante négative de Narp, induit une réduction importante des scores de dyskinésies. Dans le striatum, Narp est exprimé par les neurones épineux de taille moyenne et par les interneurons à parvalbumine. Après une stimulation dopaminergique, l'augmentation de l'expression de *Nptx2* s'accompagne d'un enrichissement de Narp au niveau synaptique. Nos travaux montrent donc que Narp joue un rôle important dans le développement des dyskinésies et suggèrent qu'il pourrait être impliqué dans la plasticité synaptique des neurones du striatum, comme cela a été montré dans l'hippocampe. Ces résultats permettent d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour retarder l'apparition de ces complications motrices chez les patients parkinsoniens.

Abstract

Dopaminergic replacement therapy in Parkinson's disease is hampered by the occurrence of L-DOPA-induced dyskinesia (LID). One major hypothesis is that LID result from L-DOPA-induced aberrant plasticity in the striatum due to modifications of the transcriptional program. Using a microarray-based approach, we identified Narp as a putative candidate implicated in LID induction. Thus, we investigated Narp involvement in LID by examining abnormal involuntary movements (AIM) development in Narp genetically-ablated mice or upon intrastriatal injection of a dominant negative form of Narp. Interestingly, the total AIM score was greatly reduced in these two models of impaired Narp expression. Hence, my results highlight Narp as an important actor in LID development. Then, I further examined Narp regulatory mechanisms in the striatum and I demonstrated that dopamine stimulation leads to increased Narp expression both at the transcriptional level and at the protein level through its accumulation within the synaptic compartment. These findings advance knowledge about mechanisms underlying dyskinesia with the hope of delaying their appearance in patients.

SOMMAIRE

➤ TABLE DES ILLUSTRATIONS

➤ LISTE DES ABREVIATIONS

➤ PREAMBULE

➤ INTRODUCTION

I. DESCRIPTION ANATOMIQUE DES GANGLIONS DE LA BASE

1. PRESENTATION DES GANGLIONS DE LA BASE	1
2. LE STRIATUM	4
2.1. Connectivité du striatum	4
2.2. Hétérogénéité cellulaire du striatum	6
3. LE NOYAU SOUS-THALAMIQUE	11
3.1. Connectivité du NST	11
3.2. Composition neuronale du NST	13
4. LE PALLIDUM EXTERNE	14
4.1. Connectivité du GPe	14
4.2. Architecture neuronale du pallidum	16
5. LA SUBSTANCE NOIRE RETICULEE ET LE PALLIDUM INTERNE	16
5.1. Connectivité des structures de sortie	16
5.2. Les neurones de la substance noire réticulée	17
6. LA SUBSTANCE NOIRE COMPACTE	18

II. ORGANISATION FONCTIONNELLE DES GANGLIONS DE LA BASE

1. ORGANISATION TOPOGRAPHIQUE DES GANGLIONS DE LA BASE	21
2. CIRCUIT MOTEUR DES GANGLIONS DE LA BASE	23
2.2. Voie directe	24
2.3. Voie indirecte	24
2.4. Voie hyperdirecte	24
3. DU CIRCUIT MOTEUR A LA REALISATION DU MOUVEMENT	25
4. MODULATION DU CIRCUIT MOTEUR PAR LA DOPAMINE	26

III. EFFETS MOLECULAIRES DE LA DOPAMINE AU NIVEAU DES MSN

1. LES RECEPTEURS DU GLUTAMATE	30
1.1. Récepteurs ionotropiques : NMDAR et AMPAR	30
1.2. Récepteurs métabotropiques	31
2. LES RECEPTEURS DE LA DOPAMINE	32
3. MODULATION DE LA PLASTICITE CORTICO-STRIATALE PAR LA DOPAMINE	34
3.1. Coopération des D1R et des D2R pour l'induction d'une LTD	34
3.2. Effet opposé des D1R et des D2R sur l'induction d'une LTP	35
4. VOIES DE SIGNALISATION INDUITES PAR LA DOPAMINE DANS LES MSN	36
4.1. Voie de signalisation D1/AMPC/PKA/DARPP-32	36
4.2. Voies d'activation de ERK	37
4.3. Voie de signalisation dans les MSN-D2	40
4.4. Modulation du signal glutamatergique par la voie de signalisation dopaminergique	41

5. REGULATION DU PROGRAMME TRANSCRIPTIONNEL DANS LES MSN	42
5.1. Voies d'activation de CREB	42
5.2. Voie d'activation de Elk-1	43
5.3. Phosphorylation des histones H3	43
6. GENES DONT L'EXPRESSION EST MODULEE PAR LA DOPAMINE	44

IV. MALADIE DE PARKINSON ET DYSKINESIES INDUITES PAR LA L-DOPA

1. LA MALADIE DE PARKINSON	47
1.1. Symptômes moteurs et dénervation dopaminergique	47
1.2. Etiologie de la maladie	49
1.3. Les traitements de la maladie de Parkinson	49
1.4. Evolution de la maladie sous traitement par la L-DOPA	53
2. LES DYSKINESIES INDUITES PAR LA L-DOPA	54
2.1. Symptomatologie des dyskinésies	54
2.2. Prévalence et facteurs de risque des dyskinésies	55
2.3. Traitement des dyskinésies induites par la L-DOPA	55

V. MODELES EXPERIMENTAUX DES DYSKINESIES

1. VUE D'ENSEMBLE DES DIFFERENTS MODELES ANIMAUX	59
2. MODELES D'INTOXICATION PAR LE MPTP	61
2.1. Principe d'action et voies d'administration du MPTP	61
2.2. Modèle du « Singe MPTP »	63
2.3. Modèle de souris intoxiquée par le MPTP	65
3. MODELES DE LESION A LA 6-HYDROXYDOPAMINE	66
3.1. Principe d'action de la 6-OHDA	66
3.2. Sites d'injection de la 6-OHDA et dégénérescence nigro-striatale	67
3.3. Comportement rotationnel induit par l'injection de 6-OHDA chez le rongeur	68
4. EVALUATION DES DYSKINESIES CHEZ LE RONGEUR	70
4.1. Description des sous-types de dyskinésies observés chez le rongeur	70
4.2. Cotation des dyskinésies chez le rongeur	71

VI. PHYSIOPATHOLOGIE DES DYSKINESIES INDUITES PAR LA L-DOPA

1. HYPER-ACTIVATION DE LA VOIE DIRECTE INDUITE PAR LA L-DOPA	74
2. PLASTICITE ABERRANTE ASSOCIEE AUX DYSKINESIES	76
3. HYPERSENSIBILISATION DES RECEPTEURS DE LA DOPAMINE	77
4. HYPER-ACTIVATION DE LA VOIE D1/AMPC/PKA/DARPP-32/ERK	78
4.1. Implication de $G_{\alpha}olf$ dans le développement des dyskinésies	78
4.2. Hyper-phosphorylation de la DARPP-32 associée aux dyskinésies	78
4.3. Rôle de ERK dans les dyskinésies	79
5. ALTERATIONS DU SIGNAL GLUTAMATERGIQUE ASSOCIEES AUX DYSKINESIES	80
5.1. Implication des AMPAR	80
5.2. Implication des NMDAR	80
5.3. Implication des mGluR	81
6. ALTERATIONS DU PROGRAMME TRANSCRIPTIONNEL ASSOCIEES AUX DYSKINESIES	82
6.1. Implication de Phospho-MSK1 et phopsho-H3	82
6.2. Expression de <i>FosB</i> associée aux dyskinésies	82

VII. PRESENTATION GENERALE DE NARP

1. NARP ET LA FAMILLE DES PENTRAXINES NEURONALES	85
2. STRUCTURE DE NARP	86
3. LOCALISATION SUBCELLULAIRE, TRANSPORT AXONAL ET SECRETION DE NARP	87
4. REGULATION DE NARP PAR L'ACTIVITE NEURONALE	88
5. FONCTIONS DE NARP	89

➤ CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

➤ MATERIEL & METHODES

Animaux-----	93
Lésion à la 6-OHDA -----	93
Injection des virus -----	94
Administration de la L-DOPA-----	95
Administration de la cocaïne-----	95
Evaluation des dyskinésies induite par la L-DOPA -----	95
Prélèvement de micro-disques de striatum dorsal-----	96
Préparation du tissu et fractionnement subcellulaire -----	96
Préparation du tissu et immunofluorescence -----	98
Anticorps anti-Narp -----	99
Résumé des protocoles expérimentaux-----	100

➤ RESULTATS

I. ROLE DE NARP DANS LES DYSKINESIES

Résumé des résultats présentés dans l'article-----	103
--	-----

ARTICLE

Gene expression analyses identify Narp contribution in the development of L-DOPA-induced dyskinesia

II. MECANISMES DE REGULATION DE NARP DANS LE STRIATUM

Expression de Narp après un traitement aigu par la L-DOPA -----	121
Expression de Narp après un traitement chronique par la L-DOPA -----	122
Cinétique d'expression de Narp après un traitement aigu par la cocaïne -----	123
Expression de Narp dans les différentes fractions subcellulaires-----	124
Localisation cellulaire de Narp dans le striatum -----	126

➤ DISCUSSION

Choix du modèle d'étude -----	130
Régulation de l'expression de Narp dans le striatum -----	130
Localisation cellulaire et subcellulaire de Narp dans le striatum -----	131
Expression extra-striatale de Narp -----	134
Rôle de Narp dans les dyskinésies -----	134

➤ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1.</u> Présentation du système des ganglions de la base	2
<u>Figure 2.</u> Principales afférences/efférences des ganglions de la base	3
<u>Figure 3.</u> Connectivité du striatum	6
<u>Figure 4.</u> Morphologie des MSN	7
<u>Figure 5.</u> Illustration de la morphologie des interneurons striataux.....	9
<u>Figure 6.</u> Connectivité du noyau sous-thalamique	13
<u>Figure 7.</u> Connectivité du pallidum externe	15
<u>Figure 8.</u> Connectivité des structures de sortie.....	17
<u>Figure 9.</u> Connectivité de la substance noire compacte.....	19
<u>Figure 10.</u> Topographie des circuits des ganglions de la base.....	22
<u>Figure 11.</u> Les voies de transmission du circuit moteur	23
<u>Figure 12.</u> Modèle réactualisé de l'organisation du circuit moteur	25
<u>Figure 13.</u> Afférences glutamatergiques et dopaminergiques au niveau des épines dendritiques des MSN.....	29
<u>Figure 14.</u> Organisation des récepteurs du glutamate au niveau de la synapse cortico-striatale	32
<u>Figure 15.</u> Couplage des récepteurs de la dopamine et de l'adénosine aux protéines G	33
<u>Figure 16.</u> Voie de signalisation D1R/AMPC/PKA/DARPP-32.....	37
<u>Figure 17.</u> Voies d'activation de ERK	39
<u>Figure 18.</u> Signalisation induite par la stimulation des D2R et des A2AR.....	40
<u>Figure 19.</u> Modulation du signal glutamatergique par la voie dopaminergique	41
<u>Figure 20.</u> Voies de signalisation nucléaires au sein des MSN	43
<u>Figure 21.</u> Evolution des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.....	54
<u>Figure 22.</u> Principe d'action du MPTP.....	62
<u>Figure 23.</u> Principe d'action de la 6-OHDA	67
<u>Figure 24.</u> Illustration des dyskinésies axiales, limbiques et orofaciales chez la souris	71
<u>Figure 25.</u> Altérations du circuit moteur dans la MP et dans le cadre des dyskinésies	75
<u>Figure 26.</u> Implication des récepteurs du glutamate dans les dyskinésies.....	81
<u>Figure 27.</u> Altérations moléculaires associées aux dyskinésies.....	83
<u>Figure 28.</u> Structure de la protéine Narp.....	86
<u>Figure 29.</u> Modèle de la fonction de Narp et NP1 dans l'agrégation des AMPAR	89
<u>Figure 30.</u> Protocole de fractionnement subcellulaire	97
<u>Figure 31.</u> Contrôle de la spécificité de l'anticorps anti-Narp	99
<u>Figure 32.</u> Protocole expérimental "L-DOPA aigue"	100
<u>Figure 33.</u> Protocole expérimental "L-DOPA chronique sur Narp-KO"	100
<u>Figure 34.</u> Protocole expérimental "L-DOPA chronique + AAV"	101
<u>Figure 35.</u> Protocole expérimental "administration aigue de cocaïne"	101
<u>Figure 36.</u> Expression de <i>Nptx2</i> et de Narp induite par une injection aigue de L-DOPA.....	122
<u>Figure 37.</u> Expression de <i>Nptx2</i> et de Narp induite par un traitement chronique par la L-DOPA.....	123
<u>Figure 38.</u> Expression de <i>Nptx2</i> et de Narp induite par une injection aigue de cocaïne.....	124
<u>Figure 39.</u> Expression de Narp dans différentes fractions subcellulaires.....	125
<u>Figure 40.</u> Expression de Narp dans les MSN-D1 et les MSN-D2.....	126
<u>Figure 41.</u> Expression de Narp dans les IN-PV du striatum	127
<u>Figure 42.</u> Résumé des résultats et perspectives de recherche	138

LISTE DES ABREVIATIONS

6-OHDA	6-hydroxydopamine
A2AR	Récepteurs 2A de l'adénosine
AC	Adénylate cyclase
ACh	Acétylcholine
AIM	Abnormal involuntary movement
AMPA	acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque
AMPAR	Récepteur AMPA
AMPc	Adénosine mono-phosphate cyclique
ATP	Adénosine tri-phosphate
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CaM	Calmoduline
CaMK	Ca ²⁺ /calmodulin-dependant kinase
CBP	CREB binding protein
CM/Pf	Complex centro-médian parafasciculaire
CRE	cAMP-response-element
CREB	cAMP-response-element-binding protein
D1R	Récepteur de la dopamine de type 1
D2R	Récepteur de la dopamine de type 2
DAG	Diacylglycérol
DARPP-32	Dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein-32kDa
Elk	ets-like gene
ERK	Extracellular signal-regulated Kinase
GABA	Acide γ-aminobutyrique
GB	Ganglions de la base
Gi	Protéine G inhibitrice
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externe
GPI	Globus pallidus interne
Gs	Protéine G stimulatrice
ICOMT	Inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase
IEG	Immediate early gene
IMAOB	Inhibiteur de monoamine oxydase B
IN	Interneurone
IN-PV	Interneurone à parvalbumine
IP3	Inositol triphosphate
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyphénylalanine
LTD	Long term depression
LTP	Long term potentiation
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MEK	MAP/ERK kinase
MFB	Medial forebrain bundle
mGluR	Récepteurs métabotropiques du glutamate
MP	Maladie de Parkinson

MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine
MSK	Mitogen and stress-activated kinase
MSN	Medium spiny neuron (neurone épineux de taille moyenne)
Nac	Noyau accumbens
Narp	Neuronal activity-regulated pentraxin
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMDAR	Récepteur NMDA
NP1	Neuronal pentraxin 1
NPR	Neuronal pentraxin receptor
NST	Noyau sous-thalamique
PDE	Phosphodiesterase
PKA	Protéine kinase A
PKC	Protéine kinase C
PLC	Phospholipase C
PP1	Protéine phosphatase 1
PPN	Pedunculopontin nucleus (noyau pédonculopontin)
Ras-GRF1	Ras protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1
SNC	Substance noire compacte
SNr	Substance noire réticulée
SRE	Serum response element
SRF	Serum response factor
STEP	Striatal enriched tyrosine phosphatase
TH	Tyrosine hydroxylase
VTA	Ventral tegmental area (aire tegmentale ventrale)

PREAMBULE

PREAMBULE

Si la fonction précise des ganglions de la base est encore aujourd'hui sujette à controverse, leur implication dans la sélection du comportement et dans le contrôle du mouvement est avérée. Les ganglions de la base sont composés de quatre noyaux principaux : le striatum, le pallidum, le noyau sous-thalamique et la substance noire. Ces différentes structures sont interconnectées et forment des circuits qui intègrent le thalamus et le cortex cérébral. Ce système permet l'intégration et la transmission de l'information corticale. La modification de la neurotransmission au sein des ganglions de la base conduit à une altération générale du système.

La maladie de Parkinson est un modèle de dysfonctionnement des ganglions de la base. La dégénérescence des neurones dopaminergiques, caractéristique de cette maladie, induit une déplétion en dopamine au niveau du striatum qui est responsable des troubles moteurs observés chez les patients parkinsoniens. La thérapeutique de référence de la maladie de Parkinson, la L-DOPA, est dans un premier temps efficace pour traiter les symptômes moteurs. Cependant, à terme, ce traitement induit des complications motrices appelées les dyskinésies induites par la L-DOPA. Les mécanismes moléculaires responsables de l'apparition de ces mouvements anormaux sont encore mal connus.

C'est dans ce contexte que je me suis intéressée au rôle d'une pentraxine neuronale, Narp, dans le développement des dyskinésies et aux mécanismes de régulation de cette protéine.

La première partie de ce manuscrit introduit le contexte scientifique dans lequel s'inscrit mon projet de thèse. Elle est divisée en sept chapitres dans lesquels sont décrits : l'organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base, les effets moléculaires de la dopamine dans les neurones du striatum, les aspects cliniques de la maladie de Parkinson et des dyskinésies induites par la L-DOPA, les modèles expérimentaux utilisés pour l'étude ces pathologies, la physiopathologie des dyskinésies et enfin l'expression et la fonction de Narp.

La partie « matériel et méthodes », présente les différentes techniques que j'ai utilisé dans le cadre de mon projet.

La partie « résultats » décrit l'étude du rôle de Narp dans les dyskinésies (présenté sous forme d'article scientifique) et l'étude des mécanismes de régulation de Narp dans le striatum.

Enfin, les principaux résultats sont résumés, discutés et mis en perspective dans la partie « discussion ».

INTRODUCTION

I. Description anatomique des ganglions de la base

Le système des ganglions de la base (GB), est constitué d'un ensemble de structures situées sous le cortex cérébral. Leur principale fonction est d'intégrer et de traiter les informations issues du cortex via des boucles cortico-GB-thalamo-corticales. Les ganglions de la base sont initialement connus pour leur implication dans le contrôle et l'exécution d'une action motrice. Toutefois, les connaissances acquises lors de ces dernières décennies ont permis de leur attribuer des fonctions bien plus diverses. En effet, leur rôle ne se limite pas à la préparation, l'initiation ou le contrôle de l'action, mais s'étend aux processus attentionnels, motivationnels, émotionnels et cognitifs qui la précède (Alexander, 1994, Middleton and Strick, 2000).

Dans ce premier chapitre, après une brève introduction du système, je présenterai de manière non exhaustive les caractéristiques anatomiques et structurelles des noyaux des ganglions de la base. La description de la connectivité de chacun des noyaux permettra d'appréhender le fonctionnement de ce système, qui sera décrit par la suite.

1. Présentation des ganglions de la base

Les ganglions de la base sont constitués de quatre principaux noyaux: Le striatum (divisé en noyau caudé et putamen chez le singe et chez l'homme) ; le pallidum ou globus pallidus (GP), composé d'un segment médian, ou interne (GPi, appelé noyau entopedonculaire chez les rongeurs), et d'un segment latéral, ou externe (GPe) ; le noyau sous-thalamique (NST) ; et la substance noire constituée d'une partie compacte (SNc) et d'une partie réticulée (SNr). Les deux segments du pallidum (GPe et GPi) ainsi que les deux parties de la substance noire (SNc et SNr) sont fonctionnellement dissociés. En revanche le GPi et la SNr sont généralement associés du fait de leur similarité fonctionnelle (**Figure 1**).

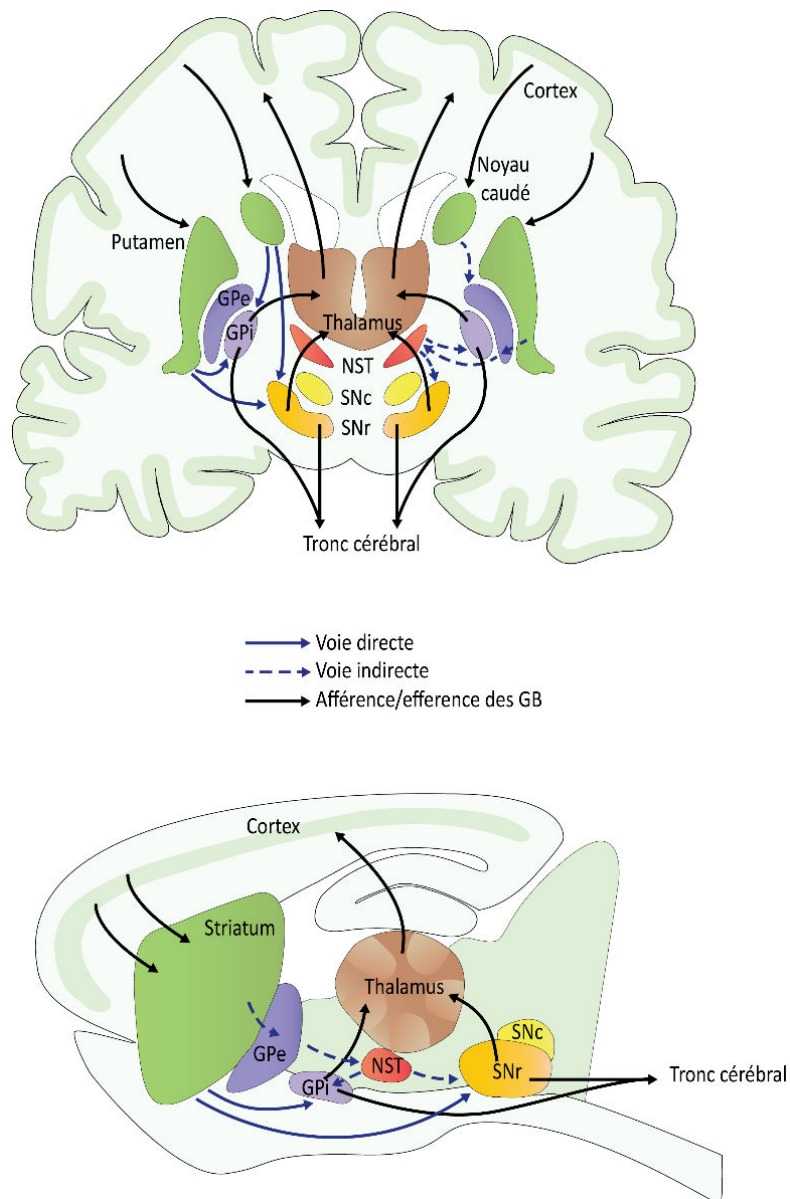


Figure 1. Présentation du système des ganglions de la base

Schémas représentant les différents noyaux des ganglions de la base ainsi que leurs principales connexions, chez l'homme (en haut) et chez le rongeur (en bas). Les projections internes aux GB sont représentées en bleu : voie directe (flèches pleines) et voie indirecte (flèches en pointillés). Les afférences et les efférences des GB sont représentées en noir. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique. SNr, substance noire réticulée. SNc, substance noire compacte. Figure adaptée de Nelson and Kreitzer, 2014.

Bien que ne faisant pas partie intégrante du système, le thalamus tient une place primordiale dans le circuit de transmission de l'information corticale en assurant le relais entre les ganglions de la base et le cortex cérébral (Nakano et al., 1990, Deschenes et al., 1996, Parent and Parent, 2005). Le thalamus reçoit des projections du cervelet et du colliculus supérieur. Via les projections thalamo-striatales, il assure la transmission de l'information issue de ces structures cérébrales vers les ganglions de la base (McHaffie et al., 2006, Bostan et al., 2010, Bostan and Strick, 2010, Bostan et al., 2013). L'aire tegmentale ventrale (VTA, ventral tegmental area), dopaminergique, le noyau pédonculopontin (PPN, pedonculopontin nucleus), cholinergique et glutamatergique et les noyaux du raphé, sérotoninergiques, peuvent également être associés aux ganglions de la base (**Figure 2**) (Beckstead, 1979, Swanson, 1982, Bourdy et al., 2014).

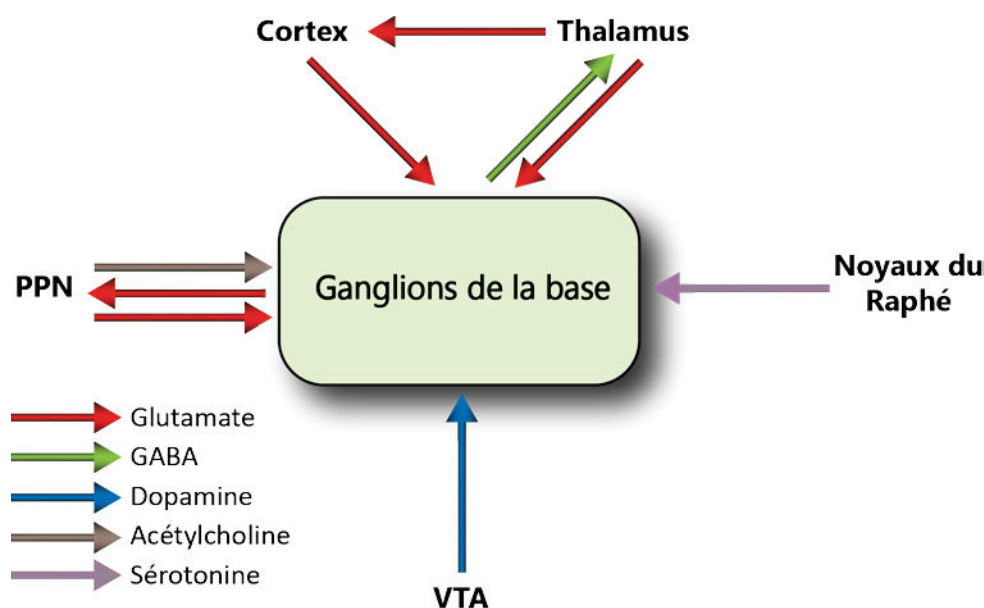


Figure 2. Principales afférences/efférences des ganglions de la base

Schéma des principales connexions entre les noyaux des ganglions de la base et les structures cérébrales extérieures au système. Les ganglions de la base reçoivent des projections glutamatergiques (rouge) issues du cortex, du thalamus et du PPN. Le PPN envoie également des projections cholinergiques (Bartoloni et al.) sur les GB. L'innervation sérotoninergique (mauve) est assurée par les noyaux du raphé et la VTA assure l'innervation dopaminergique (bleu). En retour, les ganglions de la base envoient des projections GABAergiques (vert) vers le thalamus et renvoient des projections glutamatergiques vers le PPN. PPN, noyau pédonculopontin. VTA, aire tegmentale ventrale.

Selon le modèle qui décrit les circuits des ganglions de la base, le cortex cérébral projette directement sur les deux structures d'entrées du système, le striatum et le NST. Ces structures assurent le traitement puis la transmission des informations corticales vers les structures de sorties, le GPi et la SNr, de façon directe (voie directe) ou via des structures intermédiaires comme le GPe (voie indirecte). Enfin, le GPi et la SNr renvoient l'information au cortex via les noyaux thalamiques (**Figure 1**) (Albin et al., 1989, Lanciego et al., 2012, Nelson and Kreitzer, 2014).

2. Le striatum

Le striatum est la structure la plus volumineuse des ganglions de la base et apparaît chez les rongeurs comme un seul noyau. Chez l'homme et les primates non humains en revanche, il est composé de deux segments : le noyau caudé et le putamen. Les nombreux faisceaux de fibres présents dans cette région lui donnent un aspect strié facilement reconnaissable. Le striatum est divisé en territoires fonctionnels (McGeorge and Faull, 1989, Oleshko and Maisky, 1993). On distingue le striatum dorsal, constitué d'une partie latérale et d'une partie médiane, et le striatum ventral ou noyau accumbens (Nac), composé d'un cœur et d'une coquille (Voorn et al., 2004).

2.1. Connectivité du striatum

Le striatum représente la structure d'entrée principale des ganglions de la base. Il est le lieu de convergence des afférences de l'ensemble du cortex, du noyau sous-thalamique (Smith et al., 1990), de la substance noire compacte (Haber et al., 2000), du thalamus (Deschenes et al., 1995, McFarland and Haber, 2000), du PPN, et du pallidum (Veening et al., 1980, Saper and Loewy, 1982, Parent, 1990).

Les projections glutamatergiques cortico-striatales sont massives et proviennent de différentes aires corticales. Elles sont majoritairement ipsilatérales même si des projections controlatérales ont été décrites (McGeorge and Faull, 1989).

Les afférences thalamo-striatales, également glutamatergiques, sont issues du complexe centro-médian parafasciculaire (CM/Pf) et projettent sur le striatum ipsilatéral (Berendse and Groenewegen, 1990). La présence de ces projections rend compte du rôle excitateur qu'a le thalamus sur le striatum (McFarland and Haber, 2000). Les projections glutamatergiques sous-thalamo-striatales viennent compléter l'action excitatrice du cortex et du thalamus sur les neurones striataux (Smith et al., 1990). L'activité de ces neurones est modulée par des afférences dopaminergiques provenant de la SNc et de la VTA (Haber et al., 2000). Les terminaisons des neurones dopaminergiques de la VTA peuvent également libérer du GABA au niveau des interneurones cholinergiques du Nac (Brown et al., 2012, Nelson et al., 2014). L'innervation GABAergique du striatum est cependant principalement issue des terminaisons axonales du GPe (Groenewegen et al., 1993). Enfin, Le PPN, assure l'innervation cholinergique du striatum, ainsi que le noyau tegmental latéro-dorsal (Dautan et al., 2014) (**Figure 3**).

Les efférences GABAergiques du striatum projettent principalement sur les structures de sortie, le GPi et la SNr, ainsi que sur le GPe. Ces projections représentent le point de départ des voies directes (voie striato-nigrale) et indirectes (voie striato-pallidale) qui seront décrites dans le chapitre II. (Grofova, 1975, Lévesque et al., 2003). Les neurones striataux envoient également des terminaisons axonales au niveau de la SNc (**Figure 3**) (Haber et al., 2000).

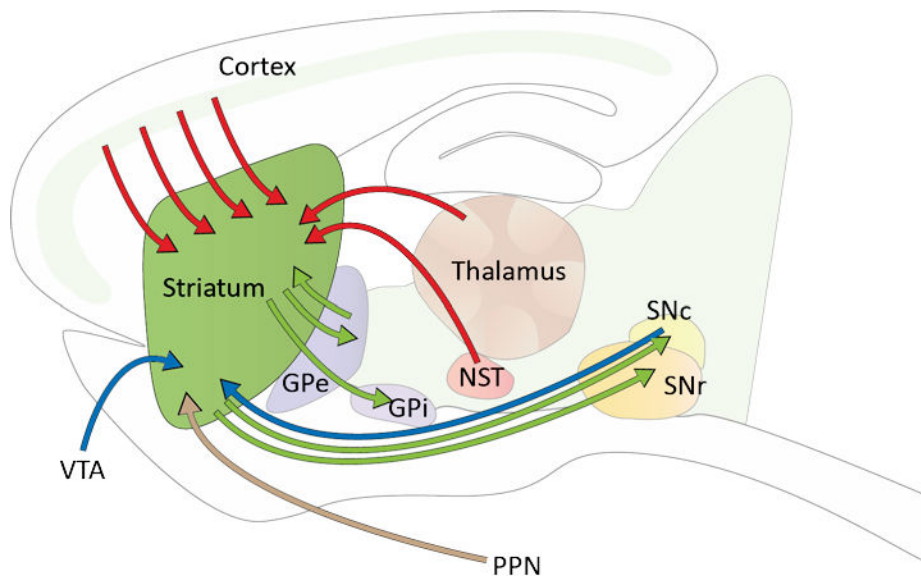


Figure 3. Connectivité du striatum

Représentation schématique des principales afférences et efférences du striatum. La nature des projections est symbolisée selon le code couleur suivant : rouge pour le glutamate, vert pour le GABA, bleu pour la dopamine et marron pour l'acétylcholine. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique. SNr, substance noire réticulée. SNc, substance noire compacte. VTA, aire tegmentale ventrale. PPN, noyau pédonculo-pontin. Figure adaptée de Nelson and Kreitzer, 2014.

2.2. Hétérogénéité cellulaire du striatum

La majorité des neurones constituant le striatum sont des « neurones épineux de taille moyenne » ou MSN, pour medium spiny neuron. Ces neurones de projection sont divisés en deux sous-groupes selon leurs sites de projection. On distingue alors, les MSN striato-nigraux et les MSN striato-pallidaux. Le striatum contient également une minorité d'interneurones non épineux (IN) qui peuvent être classés en deux grandes populations : les interneurones GABAergiques et les interneurones cholinergiques (Kreitzer, 2009). Une troisième population est représentée par les neurones striataux qui expriment la tyrosine hydroxylase (TH).

2.2.1. Les neurones épineux de taille moyenne

Les MSN représentent 95% des neurones striataux chez le rongeur et 75 à 80% chez les primates (Graveland and DiFiglia, 1985). Comme leur nom l'indique, le soma de ces neurones est de taille moyenne (10 à 20 μm de diamètre) et les dendrites sont couvertes de nombreuses épines. Leurs axones sont relativement longs et présentent de nombreuses collatérales (DiFiglia et al., 1976, Kawaguchi et al., 1997). Les MSN striato-nigraux et les MSN striato-pallidaux ont une morphologie similaire, avec cependant, une arborisation dendritique plus

complexe pour les MSN striato-nigraux (Gertler et al., 2008) (**Figure 4**). Les MSN sont principalement GABAergiques mais ils expriment également des neuropeptides tels que la substance P, la dynorphine et les enképhalines (Kreitzer and Malenka, 2007).

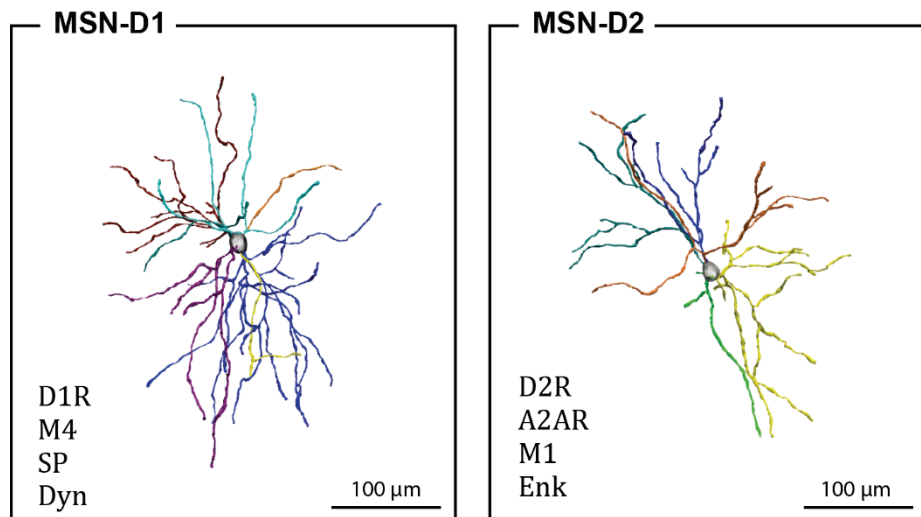


Figure 4. Morphologie des MSN

Morphologie des MSN-D1 et des MSN-D2. Les MSN-D1 présente un nombre de dendrites primaire (représentés par les différentes couleurs) plus important que les MSN-D2. Les MSN-D1 expriment les D1R, les M4, la SP et la dynorphine tandis que les MSN-D2, expriment les D2R, les M1 et l'enképhaline. D1R, récepteur de la dopamine de type 1. D2R récepteur de la dopamine de type 2. M4, récepteurs muscarinique de type 4. M1, récepteur muscarinique de type 1. SP, substance P. Dyn, dynorphine. Enk, enképhaline. A2AR, récepteurs de l'adénosine Figure adaptée de Gertler et al., 2008.

Les MSN sont classés selon leurs sites de projection, les neuropeptides qu'ils libèrent et le type de récepteur de la dopamine qu'ils expriment. Les neurones striato-nigraux, également appelés MSN-D1, expriment principalement les récepteurs de la dopamine de type 1 (D1R), les récepteurs muscariniques de type 4 (M4), la substance P et la dynorphine.

Les neurones striato-pallidaux, ou MSN-D2, expriment majoritairement les récepteurs de la dopamine de type D2 (D2R), les récepteurs muscariniques de type 1 (M1), les récepteurs A2AR de l'adénosine et l'enképhaline (**Figure 4**) (Izzo et al., 1987, Aubert et al., 2000). Bien que leur proportion et leur fonction restent débattues, il existe vraisemblablement des MSN qui co-expriment les D1R et les D2R ainsi que la substance P et l'enképhaline (Surmeier et al., 1996, Aizman et al., 2000, Bertran-Gonzalez et al., 2008, Matamalas et al., 2009, Bertran-Gonzalez et al., 2010).

Les MSN-D1 sont impliqués dans la voie directe et projettent sur la SNr ou le GPi, tandis que les MSN-D2, sont impliqués dans la voie indirecte et envoient leurs axones sur le GPe. Cette ségrégation n'est cependant pas exclusive. Il a en effet été montré que certains MSN-D1 envoient des collatérales d'axones au niveau du GPe (Lévesque et al., 2003, Matamalas et al., 2009).

Il a longtemps été admis que les MSN se répartissent de manière homogène au sein du striatum bien que cela n'ait jamais été directement observé. De récentes études ont permis de montrer que la distribution des MSN est effectivement organisée de façon homogène au niveau du striatum dorsal, mais que la région la plus caudale présente une distribution plus hétérogène et est constituée presque exclusivement de MSN-D1 (Gangarossa et al., 2013b). Cette organisation hétérogène est également retrouvée au niveau du noyau accumbens, dans la partie ventrale du striatum (Gangarossa et al., 2013a).

2.2.2. Les interneurones non épineux

Les interneurones non épineux du striatum représentent 5 à 25% des neurones striataux selon les espèces (Graveland and DiFiglia, 1985). Les dendrites de ces interneurones sont dépourvues d'épines et leurs terminaisons axonales restent pour la plupart, au sein du striatum. Les interneurones striataux peuvent être GABAergiques ou cholinergiques et interviennent, entre autre, dans les mécanismes de la plasticité cortico-striatale (Yelnik et al., 1991, Kawaguchi et al., 1995, Tepper and Bolam, 2004).

D'un point de vue histochimique, les interneurones GABAergiques sont subdivisés en trois groupes. On distingue les interneurones qui expriment la parvalbumine (IN-PV), concentrés dans la partie dorso-latérale, les interneurones qui synthétisent la somatostatine, le neuropeptide Y et l'oxyde nitrique synthase, retrouvés surtout dans la région ventrale, et les interneurones à calrétinine localisés dans la partie dorso-médiane du striatum (Kita et al., 1990). Les interneurones GABAergiques présentent une arborisation dendritique qui rayonne à proximité du soma et une arborescence axonale très dense (**Figure 5**).

Les interneurones cholinergiques sont très volumineux et expriment la choline acétyl transférase (ChAT), l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine (ACh), ainsi que l'acétylcholine estérase (AChE), l'enzyme de dégradation de l'ACh. Ils expriment également ne nombreux récepteurs tels que les récepteurs neurokinine 1 de la substance P, NK-1R, les récepteurs de la dopamine, du glutamate et de l'adénosine, entre autres (Aubry et al., 1994, Tepper and Bolam, 2004, Lim et al., 2014).

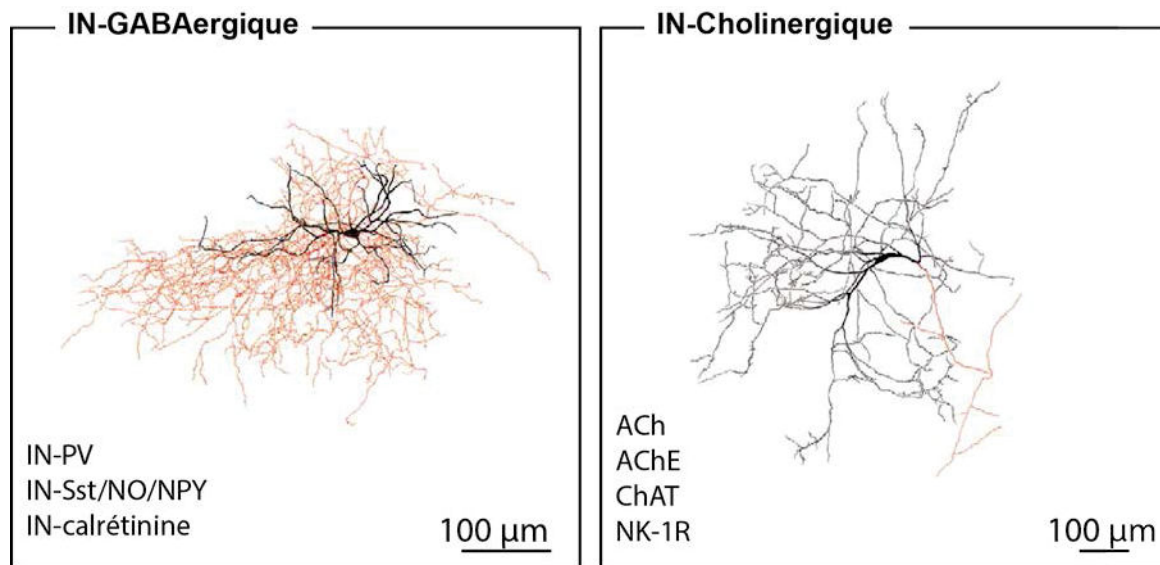


Figure 5. Illustration de la morphologie des interneurones striataux

Reconstruction des IN-GABAergiques et des IN-Cholinergiques retrouvés dans le striatum. Les axones sont représentés en rouge et les dendrites et le soma en noir. L'étendue des axones et le nombre de varicosités sont plus importants pour les IN-GABAergiques en comparaison avec les IN-Cholinergiques. Les IN-GABAergiques peuvent exprimer la PV ; la Sst le NO et NPY ; ou la calrétinine. Sst, somatostatine. NO, oxyde nitrique. NPY, neuropeptide Y. Figure adaptée de Tepper and Bolam, 2004.

2.2.3. Les neurones striataux exprimant la TH

Les neurones striataux qui expriment la TH, l'enzyme limitante de la synthèse de dopamine, ont d'abord été découverts chez le singe (Dubach et al., 1987, Betarbet et al., 1997, Palfi et al., 2002, Mazloom and Smith, 2006, Tande et al., 2006) puis ont été retrouvés chez le rongeur (Meredith et al., 1999, Mao et al., 2001, Nakahara et al., 2001, Lopez-Real et al., 2003, Jollivet et al., 2004) et chez l'homme (Cossette et al., 1999, Porritt et al., 2000, Prensa et al., 2000, Cossette et al., 2004, Cossette et al., 2005, Huot and Parent, 2007, Prensa et al., 2009).

Des études immunohistochimiques ont montré que ces neurones expriment également le transporteur de la dopamine (DAT, dopamine active transporter), suggérant leur nature dopaminergique (Tande et al., 2006). Toutefois, des études électrophysiologiques, suggèrent plutôt une nature GABAergique de ces neurones striataux positifs pour la TH (Ibanez-Sandoval et al., 2010). En condition physiologique, cette population est très faiblement représentée. Des études morphologiques indiquent que la majorité des neurones qui expriment la TH appartient à la catégorie des interneurones non épineux (Dubach et al., 1987, Betarbet et al., 1997) mais qu'une très faible proportion d'entre eux présente les caractéristiques morphologiques des MSN (Tashiro et al., 1989). La nature et la fonction précise de ces neurones restent à déterminer.

2.3. Hétérogénéité moléculaire du striatum

A l'hétérogénéité cellulaire du striatum, s'ajoute une hétérogénéité moléculaire qui complexifie la connectivité de cette structure. Selon des propriétés chimiques, le striatum est divisé en deux compartiments : la matrice et les striosomes (ou patch) (Graybiel and Ragsdale, 1978, Herkenham and Pert, 1981, Desban et al., 1993). La matrice occupe la grande majorité (85%) de la surface du striatum et exprime l'AChE, la somatostatine et la calbindine. Les striosomes, qui constituent un réseau labyrinthique au sein même de la matrice, sont pauvres en AChE mais expriment fortement la substance P, la neurotensine et la TH. Les différences d'afférences et de projections de ces deux compartiments, suggèrent que la matrice et les striosomes auraient des fonctionnalités physiologiques distinctes. Les afférences corticales de la matrice sont principalement issues des régions motrices et sensorielles et les afférences dopaminergiques proviennent de la partie dorsale de la SNc, de la VTA et du noyau rétrobulbair. Les projections de la matrice sont préférentiellement dirigées vers le GPi, le GPe et la SNr (Gerfen, 1984). Les striosomes reçoivent des projections issues des cortex limbique et préfrontal ainsi que de la région ventrale de la SNc. Les terminaisons axonales de ce compartiment ciblent principalement la SNc (Graybiel and Ragsdale, 1978, Gerfen, 1985, White and Hiroi, 1998, Prensa and Parent, 2001).

Les différents types de MSN présentent une certaine ségrégation au sein de ces deux compartiments. Les MSN-D1 sont principalement situés au niveau des striosomes tandis que la matrice contient les MSN-D2. En revanche, les IN sont situés au niveau de la frontière entre ces deux compartiments. La distribution des IN suggère leur implication dans la communication entre la matrice et les striosomes (Martone et al., 1994, Saka et al., 2002, Bernacer et al., 2007, Fujiyama et al., 2011).

Pour résumer, le striatum est une structure très hétérogène, tant d'un point de vue cellulaire que moléculaire. Son « hyper-connectivité » le place au cœur des ganglions de la base et fait de lui un acteur principal de l'intégration de l'information. Ce n'est cependant pas l'unique structure d'entrée des ganglions de la base, dans cette fonction, il est accompagné du noyau sous-thalamique.

3. Le noyau sous-thalamique

Le noyau sous-thalamique est situé dans la région ventrale du thalamus et est en contact avec la partie rostrale de la substance noire (Yelnik and Percheron, 1979). Il est le plus petit noyau des ganglions de la base et a pour particularité d'être la seule structure qui émet des projections glutamatergiques (Kita and Kitai, 1987). Le NST a longtemps été considéré comme une « simple » structure intermédiaire impliquée dans la voie indirecte, mais l'identification des projections cortico-sous-thalamiques a permis de reconsidérer la place de ce noyau au sein des ganglions de la base. Il est maintenant admis qu'il représente également une structure d'entrée, au même titre que le striatum.

3.1. Connectivité du NST

Le NST reçoit des projections issues du cortex (Kitai and Deniau, 1981, Canteras et al., 1990), du GPe (Carter and Fibiger, 1978) de la SNc (Campbell et al., 1985, Hassani et al., 1997), de la VTA (Hassani et al., 1997), du PPN et du CM/Pf (**Figure 6**) (Groenewegen and Berendse, 1990).

Les afférences cortico-sous-thalamiques, glutamatergiques, donnent naissance à une voie de transmission dite « hyperdirecte » (Nambu et al., 2002). Les autres afférences glutamatergiques du NST sont issues des noyaux CM/Pf du thalamus et entraînent l'activation des neurones sous-thalamiques (Sugimoto and Hattori, 1983, Sugimoto et al., 1983, Canteras et al., 1990, Mouroux et al., 1995). Les projections GABAergiques provenant du GPe, participent également à la modulation des neurones du NST (Kita and Kitai, 1994). Le NST reçoit des projections dopaminergiques qui innervent l'ensemble du noyau et qui ont pour principale origine la SNc. Le NST émet à son tour des projections vers la SNc créant ainsi des connexions réciproques (Hassani et al., 1997). Le PPN représente la source cholinergique du NST (Saper and Loewy, 1982, Canteras et al., 1990, Lavoie and Parent, 1994) mais envoie également des terminaisons glutamatergiques sur ce noyau (Bevan and Bolam, 1995). Enfin, l'innervation sérotoninergique du NST est assurée par les noyaux du raphé (**Figure 6**) (Bobillier et al., 1976, Mori et al., 1985, Canteras et al., 1990).

Les principales cibles des projections sous-thalamiques sont les structures de sortie des ganglions de la base, le GPi et la SNr (Deniau et al., 1978b, Ricardo, 1980, Hammond and Yelnik, 1983). Le NST envoie également des projections vers le striatum (Beckstead, 1983), où il vient suppléer l'action excitatrice du cortex et du thalamus. Enfin, le NST projette vers le GPe (Ricardo, 1980, Shink et al., 1996) et le PPN (Jackson and Crossman, 1981, Hammond et al., 1983) en créant, de la même manière que pour la SNc, des connexions réciproques (**Figure 6**).

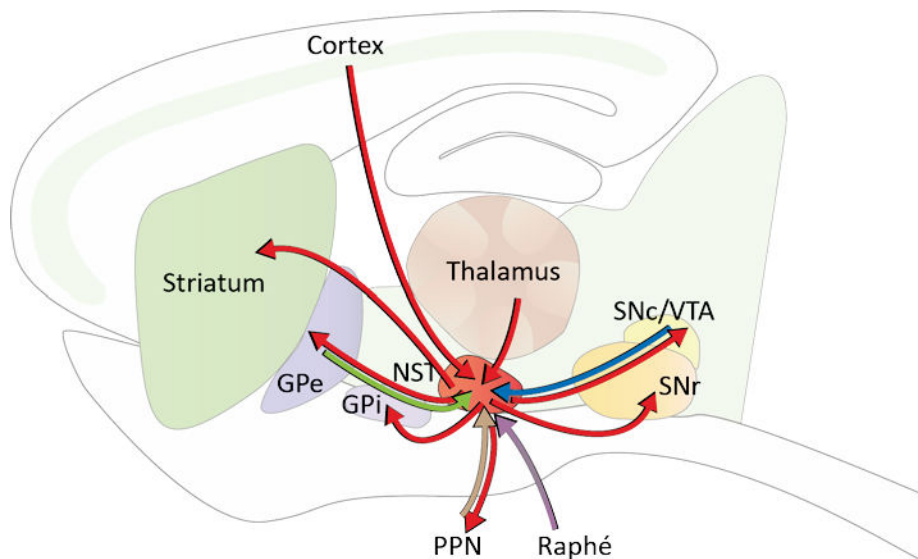


Figure 6. Connectivité du noyau sous-thalamique

Schéma illustrant les principales connexions du NST. La nature des projections est symbolisée selon le code couleur suivant : rouge pour le glutamate, vert pour le GABA, bleu pour la dopamine, marron pour l'acétylcholine et mauve pour la sérotonine. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique. SNr, substance noire réticulée. SNc, substance noire compacte. PPN, noyau pédonculopontin. VTA, aire tegmentale ventrale. Figure adaptée de Nelson and Kreitzer, 2014.

3.2. Composition neuronale du NST

Les neurones du NST sont morphologiquement assez homogènes. Ils possèdent un long axone de projection et des axones collatéraux qui connectent plusieurs noyaux des ganglions de la base (Sato et al., 2000). Les collatérales de ces axones peuvent atteindre 750 μm de longueur (Yelnik and Percheron, 1979) et innervent la SNr, le GPe, le GPi, le striatum mais également les neurones sous-thalamiques voisins. On distingue 5 types de neurones du NST selon leurs sites de projection : Les neurones de type I projettent sur la SNr, le GPi et le GPe ; ceux de type II, sur la SNr et le GPe ; ceux de type III, sur le GPe et le GPi ; ceux de type IV ciblent les neurones sous-thalamiques voisins ; et ceux de type V projettent sur le striatum (Sato et al., 2000).

Les dendrites restent confinées à l'intérieur du noyau. Bien que la majorité des neurones du NST soit glutamatergique, il y aurait chez l'homme, quelques interneurons GABAergiques dont la fonction serait de réguler l'activité des neurones de projection (Levesque and Parent, 2005).

4. Le pallidum externe

Le GPe est une structure d'intégration et de coordination des différents noyaux tandis que le GPi constitue l'une des structures de sortie des ganglions de la base. En raison de cette différence fonctionnelle, le GPe et le GPi seront traités de manière distincte.

4.1. Connectivité du GPe

Le striatum représente l'afférence principale du GPe en termes de densité d'innervation (Beckstead and Cruz, 1986, Hazrati and Parent, 1992b). Les projections striatales proviennent essentiellement des MSN-D2, bien que quelques collatérales d'axones des MSN-D1, établissent des synapses avec les neurones du GPe (Lévesque et al., 2003). En plus de ces terminaisons GABAergiques, le GPe reçoit des projections glutamatergiques issues du NST (Hazrati and Parent, 1992a, Sato et al., 2000). Des collatérales des projections thalamo-striatales projettent également sur le GPe et de la même manière, des afférences dopaminergiques proviennent des collatérales des projections nigro-striatales (Lindvall and Bjorklund, 1979, Cossette et al., 1999). Enfin, il existe des connexions intra-pallidales via les collatérales des neurones pallidaux qui connectent le GPe au GPi (**Figure 7**) (Hazrati et al., 1990).

Les neurones du GPe envoient massivement leurs terminaisons axonales sur le NST (Parent and Hazrati, 1995b) et comme cela a précédemment été évoqué, ces projections sont réciproques (Shink et al., 1996). Le GPe entretient également des relations réciproques avec le striatum (Groenewegen et al., 1993). Des résultats obtenus chez le rat indiquent que les terminaisons du pallidum contactent aussi bien les MSN que les IN-PV striataux (Bennett and Bolam, 1994).

Bien que moins représentées, il existe également des projections du GPe sur les neurones de la SNc (Smith et al., 1990, Bevan et al., 1996) du thalamus (Sugimoto and Hattori, 1983) et du PPN (Hazrati and Parent, 1991a, b) (**Figure 7**).

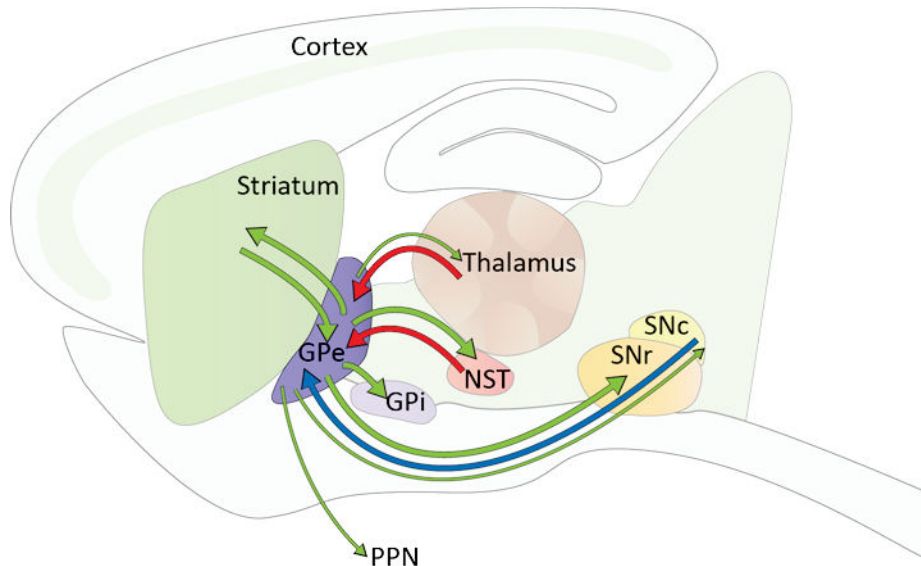


Figure 7. Connectivité du pallidum externe

Les principales afférences et efférences du GPe sont illustrées sur ce schéma. La nature des projections est symbolisée selon le code couleur suivant : rouge pour le glutamate, vert pour le GABA, et bleu pour la dopamine. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique. SNr, substance noire réticulée. SNc, substance noire compacte. PPN, noyau pédonculopontin. Figure adaptée de Nelson and Kreitzer, 2014.

Bien que le GPe soit une structure intermédiaire de la voie indirecte des ganglions de la base, sa fonction ne se limite pas au simple relai d'informations. Les projections pallidales sont surtout dirigées vers les autres structures des ganglions de la base et sont ainsi impliquées dans le contrôle du mouvement. Néanmoins, les projections directes du GPe sur le thalamus suggèrent que ce noyau pourrait influencer la fonction motrice indépendamment des structures de sortie (Shammah-Lagnado et al., 1996). De plus, les connexions intra-pallidales du GPe indiquent un traitement des informations afférentes à l'intérieur même de la structure (Hazrati et al., 1990).

4.2. Architecture neuronale du pallidum

La description qui va suivre concerne le pallidum dans sa globalité et vaut donc pour le GPe et le GPi. En effet, malgré des disparités fonctionnelles, les neurones des deux segments du pallidum ont une morphologie similaire (Francois et al., 1984, Yelnik et al., 1984). Les neurones pallidaux sont majoritairement GABAergiques et leur classification n'est pas évidente et diffère selon les études. Cependant, d'un point de vue uniquement morphologique, ils peuvent être classés en deux catégories.

Une première population est caractérisée par un soma de taille relativement importante (100 à 300 μm^2) et une arborisation dendritique étendue, dépourvue d'épines et orientée de manière perpendiculaire aux afférences striatales. La deuxième population, plus faiblement représentée, a un petit soma (<100 μm^2) et un arbre dendritique radial contenant de nombreuses épines (Nambu and Llinas, 1997). Grâce à ses nombreuses collatérales d'axone, un neurone pallidal est capable de contacter à la fois le NST et les structures de sortie, la SNr et le GPi (Parent et al., 1983).

5. La substance noire réticulée et le pallidum interne

Comme cela a été abordé au début de ce chapitre, la SNr et le GPi peuvent être associés d'un point de vue fonctionnel. Ces deux noyaux représentent les structures dans lesquelles se déroule l'étape finale du traitement de l'information corticale, avant qu'elle ne soit transmise au cortex via le relai thalamique.

5.1. Connectivité des structures de sortie

Les projections striatales de la voie directe sont les afférences majoritaires de la SNr et du GPi. Néanmoins, les structures de sortie reçoivent également des terminaisons axonales issues du GPe (Parent and De Bellefeuille, 1983, McBride and Parker, 2014), du NST (Deniau et al., 1978a), du PPN, et du thalamus. Enfin, la SNr et le GPi reçoivent une innervation dopaminergique issue de la SNc (**Figure 8**) (Deniau et al., 2007).

Les principales projections des structures de sortie sont dirigées vers le thalamus. Toutefois, la SNc (Tepper et al., 1995) et le PPN (Noda and Oka, 1984) reçoivent également des terminaisons GABAergiques issues de ces structures (**Figure 8**).

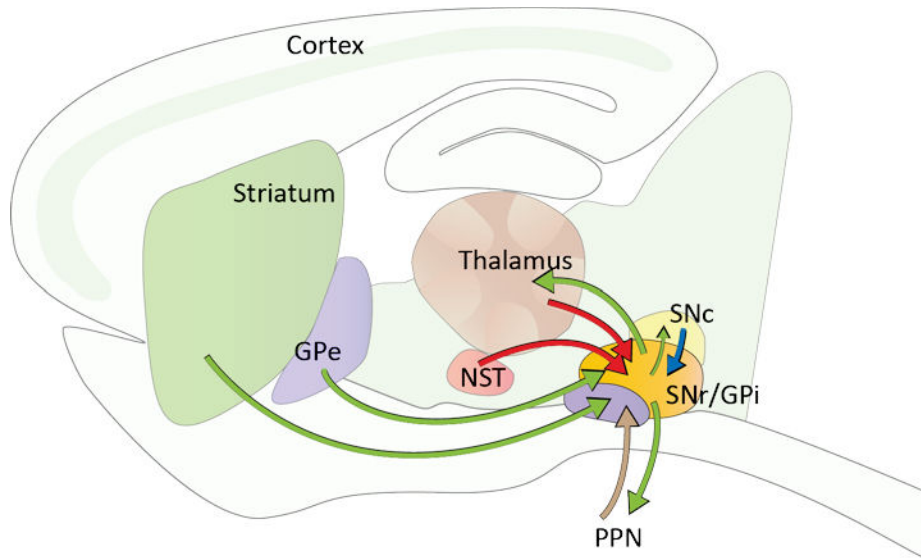


Figure 8. Connectivité des structures de sortie

Représentation schématique de la connectivité du complexe SNr/GPi. La nature des projections est symbolisée selon le code couleur suivant : rouge pour le glutamate, vert pour le GABA, bleu pour la dopamine et marron pour l'acétylcholine. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique. SNr, substance noire réticulée. SNc, substance noire compacte. PPN, noyau pédonculopontin. Figure adaptée de Nelson and Kreitzer, 2014.

5.2. Les neurones de la substance noire réticulée

La SNr présente une faible densité de neurones qui sont pour la plupart GABAergiques. Ces neurones sont caractérisés par des corps cellulaires de forme irrégulière et par une arborisation dendritique très dense (Richards et al., 1997). Ils émettent des collatérales d'axone au sein même de la structure en permettant ainsi des interactions inhibitrices locales (Schwyn and Fox, 1974, Deniau et al., 1982). En plus des neurones GABAergiques, la SNr contient des neurones dopaminergiques en moindre quantité (Richards et al., 1997) ainsi que quelques neurones cholinergiques (Gould and Butcher, 1986, Martinez-Murillo et al., 1989).

6. La substance noire compacte

La SNc est composée d'un grand nombre de neurones qui synthétisent la dopamine. Ainsi, ce noyau est la principale source dopaminergique des ganglions de la base. Les neurones de la SNc projettent principalement sur le striatum mais de nombreuses collatérales d'axone sont également envoyées vers le NST (Coulter et al., 1995, Cragg et al., 2004), le GPe, le GPi (Ciliax et al., 1999) et le thalamus (Guatteo et al., 2009, Prensa et al., 2009). En plus des collatérales de la voie nigro-striatale, le NST est directement innervé par des projections nigrales (Rommelfanger and Wichmann, 2010). La SNc reçoit en retour, des afférences GABAergiques issues du striatum, du GPe et de la SNr (Smith et al., 1990), des projections dopaminergiques issues de la VTA (Bourdy et al., 2014), des terminaisons glutamatergiques provenant du NST (Kita and Kitai, 1987) et des projections cholinergiques issues du PPN (Mena-Segovia et al., 2008) (**Figure 9**). Ces différentes afférences permettent la régulation de l'activité des neurones dopaminergiques.

D'une manière intéressante, au niveau de la SNr, la libération de dopamine semble être assurée par les dendrites des neurones de La SNc (Korf et al., 1976). La proximité de ces deux structures permettrait ainsi à la SNc de fournir la SNr en dopamine sans faire intervenir la projection de terminaisons axonales. Les mécanismes impliqués dans cette libération dendritique restent toutefois à élucider (**Figure 9**).

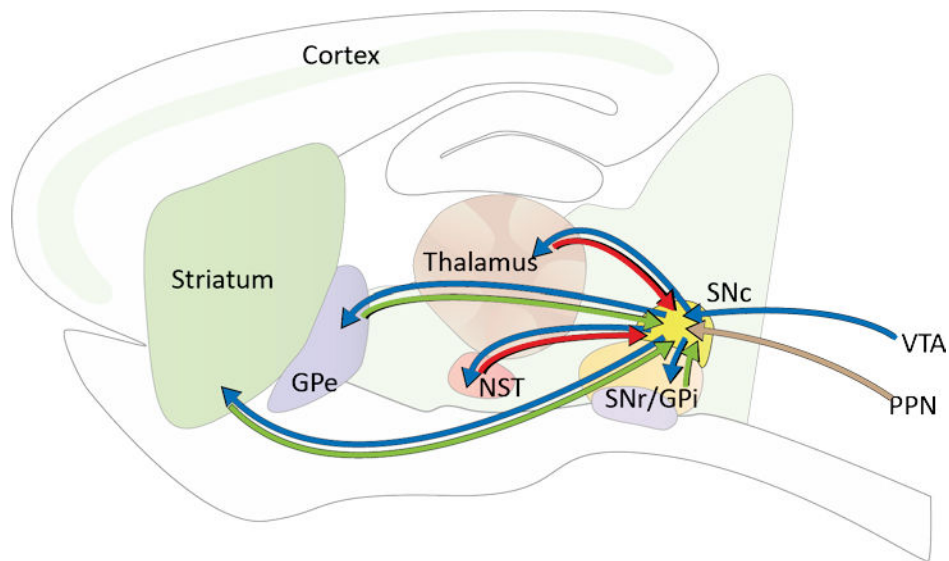


Figure 9. Connectivité de la substance noire compacte

Illustration des principales afférences et efférences de la SNc. La nature des projections est symbolisée selon le code couleur suivant : rouge pour le glutamate, vert pour le GABA, bleu pour la dopamine et marron pour l'acétylcholine. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique. SNr, substance noire réticulée. SNc, substance noire compacte. PPN, noyau pédonculopontin. VTA, aire tegmentale ventrale. Figure adaptée de Nelson and Kreitzer, 2014.

Pour clore ce chapitre, il est important de rappeler que les différents noyaux des ganglions de la base présentent des différences structurelles et organisationnelles, tant d'un point de vue cellulaire que moléculaire. Leur connectivité complexe reste difficile à décrire et fait encore aujourd'hui l'objet de nombreuses études. L'organisation fonctionnelle de ces noyaux fera l'objet du chapitre suivant.

II. Organisation fonctionnelle des ganglions de la base

Comme cela a été évoqué dans le chapitre précédent, bien que certaines soient réciproques, les connexions majeures des ganglions de la base sont unidirectionnelles et présentent une polarité fonctionnelle. Cette polarité est à l'origine du modèle de leur organisation anatomo-fonctionnelle, initialement établi en 1989 par Albin (Albin et al., 1989, Alexander et al., 1990, DeLong, 1990). Le modèle classique d'Albin décrit la façon dont le circuit moteur des ganglions de la base intervient dans l'exécution d'un mouvement volontaire, contrôlé et dirigé vers un but. Dans ce chapitre, je commencerai par présenter l'organisation topographique des différents circuits des ganglions de la base, puis je m'attarderai sur le circuit moteur et les mécanismes qui sous-tendent la réalisation du mouvement. Enfin, j'aborderai le rôle de la dopamine dans la modulation de ce circuit.

1. Organisation topographique des ganglions de la base

La réalisation d'un comportement moteur dirigé vers un but, nécessite une coordination fine et harmonieuse des circuits associatif, limbique et sensorimoteur qui font tous trois intervenir les ganglions de la base. Le circuit associatif traite les informations cognitives tandis que le circuit limbique prend en charge les informations émotionnelles et motivationnelles. Enfin, le circuit moteur assure la transmission de l'information sensorielle et motrice (Mogenson et al., 1980). Il existe au niveau du cortex une disposition topographique de ces trois fonctions ainsi qu'une représentation somatotopique qui sont respectées au niveau des différents noyaux des ganglions de la base (**Figure 10**). Le circuit moteur implique le cortex moteur primaire, prémoteur, moteur supplémentaire, oculomoteur et somesthésique ainsi que les territoires sensorimoteurs des différentes structures des ganglions de la base. Les aires associatives du cortex représentent la majorité du tissu cortical et projettent sur les territoires associatifs. Enfin, les cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur sont à la base du circuit limbique qui fait ensuite intervenir les territoires limbiques des différents noyaux (**Figure 10**).

Les informations corticales sont réparties en voies parallèles le long du réseau des ganglions de la base (Alexander et al., 1986, Haber, 2003). Pour une vue d'ensemble voir la **Figure 10**. Selon ce modèle, les informations issues d'un territoire particulier du cortex reviendraient sur ce même territoire après avoir été traitées par les ganglions de la base.

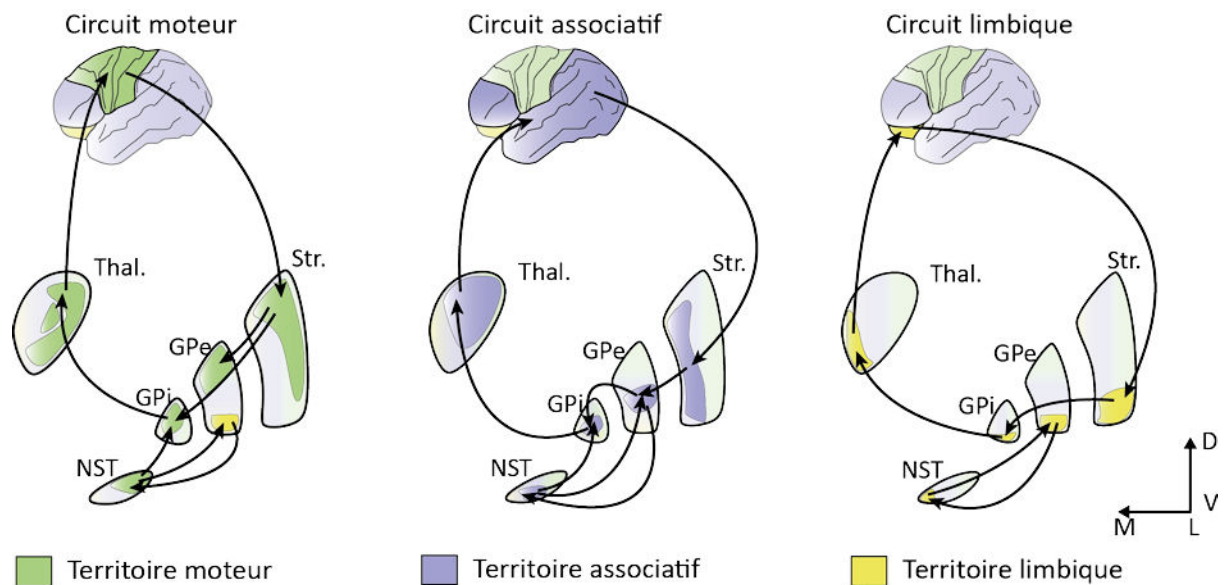


Figure 10. Topographie des circuits des ganglions de la base

Organisation topographique du circuit moteur, vert, du circuit associatif, mauve et du circuit limbique, jaune, représentée de manière schématique. Str., striatum. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique. Thal., thalamus. Figure adaptée de Krack et al., 2010.

Bien que faisant l'objet d'un large accord, ce modèle doit cependant être pondéré. Il existe, en plus de cette ségrégation, une certaine convergence des informations corticales au sein des ganglions de la base. La nature exacte des informations traitées par chaque circuit, le degré de ségrégation et les sites de communication entre ces circuits ne sont pas encore parfaitement établis (Voorn et al., 2004).

2. Circuit moteur des ganglions de la base

Parmi les trois circuits cités ci-dessus, le circuit moteur est le plus étudié et le mieux connu. Les régions corticales impliquées dans le circuit moteur projettent sur le « striatum moteur » situé au niveau dorso-latéral du noyau et l'information est ensuite relayée par les ganglions de la base et le thalamus, vers le cortex cérébral (Fang et al., 2006, Bosch-Bouju et al., 2013). D'après le modèle d'Albin, l'information corticale est transmise selon deux voies parallèles qui prennent naissance dans le striatum : la voie directe et la voie indirecte (**Figure 11**) (Albin et al., 1989).

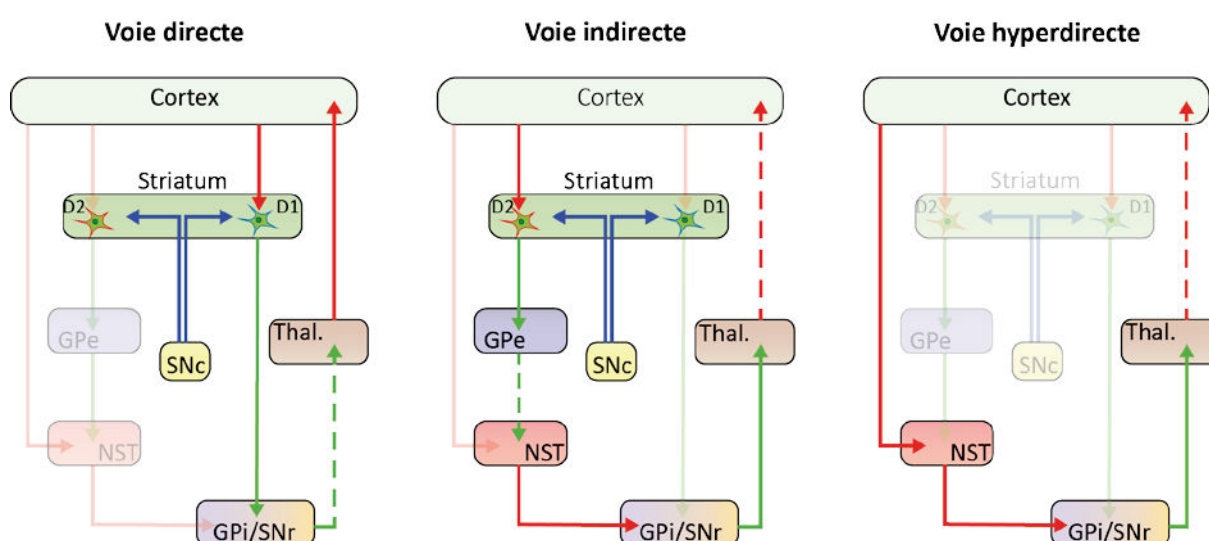


Figure 11. Les voies de transmission du circuit moteur

Représentation schématique des voies directe, indirecte et hyperdirecte. La nature des projections est indiquée par des flèches de couleurs selon le code suivant : rouge pour le glutamate, vert pour le GABA et bleu pour la dopamine. Les flèches en pointillés représentent les levées d'inhibition ou d'activation. D1, MSN-D1. D2, MSN-D2. Thal., thalamus. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique SNr, substance noire réticulée. SNc substance noire compacte.

2.2. Voie directe

La voie directe transmet les informations corticales directement du striatum au complexe SNr/GPi. Les MSN-D1 impliqués dans cette voie inhibent les neurones des structures de sortie, qui ont eux-mêmes un effet inhibiteur sur les neurones du thalamus. L'activation de la voie directe aboutit donc à la levée de l'inhibition de la voie thalamo-corticale (**Figure 11**).

2.3. Voie indirecte

La voie indirecte fait intervenir deux structures intermédiaires, le GPe, GABAergique et le NST, glutamatergique, avant d'atteindre les noyaux de sortie (Alexander et al., 1990, DeLong, 1990). L'activité des neurones du GPe est inhibée par les projections striato-pallidales. L'inhibition du NST par ces neurones pallidaux est donc levée. Ainsi, la voie indirecte a un effet excitateur sur les neurones des structures de sortie. L'activation de cette voie induit donc un renforcement de l'inhibition de la voie thalamo-corticale (**Figure 11**).

2.4. Voie hyperdirecte

Depuis l'élaboration du modèle d'Albin, des études biochimiques et électrophysiologiques l'ont confirmé et sont venues le compléter (Levy et al., 1997, Smith et al., 1998, Nambu, 2004). A ce modèle « classique », il faut ajouter la voie hyperdirecte ou cortico-sous-thalamo-pallidale qui a un effet excitateur rapide et puissant sur les structures de sortie des ganglions de la base (**Figure 11**) (Nambu et al., 2002, Jahfari et al., 2011, Brunenberg et al., 2012). L'activation de la voie hyperdirecte conduit, comme la voie indirecte, à un renforcement de l'inhibition du thalamus et par conséquent, à une levée d'activation du cortex.

Le modèle d'Albin ne tient pas compte de la connectivité complexe du GPe qui fait de ce noyau bien plus qu'un simple relai de la voie indirecte. Les projections cortico-thalamiques et l'intégration du PPN, entres autres, sont également à rajouter à ce schéma classique d'organisation. Un modèle réactualisé de l'organisation des ganglions de la base est présenté dans la **Figure 12**.

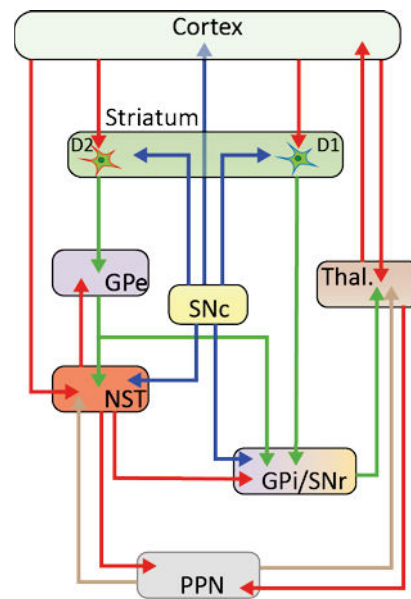


Figure 12. Modèle réactualisé de l'organisation du circuit moteur

Schéma de l'organisation du circuit moteur mis à jour. De nombreuses projections ont été ajoutées par rapport au modèle d'Albin et le PPN a été intégré au système. Le code couleur est le même que dans la figure 10. Les flèches marrons illustrent les projections cholinergiques D1, MSN-D1. D2, MSN-D2. Thal., thalamus. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique SNr, substance noire réticulée. SNc substance noire compacte. PPN, noyau pédonculopontin.

3. Du circuit moteur à la réalisation du mouvement

La réalisation harmonieuse d'un mouvement dirigé vers un but nécessite un équilibre entre l'action excitatrice de la voie directe et l'action inhibitrice des voies indirecte et hyperdirecte sur l'activité du cortex. La levée de l'inhibition thalamique, induite par l'activation de la voie directe, participerait à l'initiation du mouvement tandis que le renforcement de cette inhibition, par l'activation de la voie indirecte ou hyperdirecte interviendrait au niveau du contrôle de l'amplitude du mouvement et de l'inhibition des programmes moteurs inappropriés (Mink, 1996). Grâce au développement des techniques d'optogénétique entre autres, ce modèle de fonctionnement a pu être validé chez la souris.

Une corrélation a été montrée entre l'initiation du mouvement induite par l'activation spécifique de la voie directe, et l'inhibition des neurones de la SNr. Au contraire, l'activation spécifique de la voie indirecte permet de bloquer les mouvements involontaires en excitant les neurones de la SNr (Kravitz et al., 2010, Freeze et al., 2013).

Selon les travaux récents du groupe de Rui Costa, les neurones des voies directe et indirecte pourraient être activés de façon concomitante. Une augmentation transitoire de l'activité calcique dans les deux populations de MSN a été observée au moment de l'initiation du mouvement, mais pas lorsque l'animal est au repos (Cui et al., 2013, Calabresi et al., 2014). Ces données sont compatibles avec le modèle selon lequel l'activation des deux voies est nécessaire à la sélection de l'action avec, la voie directe qui permet l'action ciblée, et la voie indirecte qui inhibe les mouvements non désirés.

4. Modulation du circuit moteur par la dopamine

Les neurones dopaminergiques de la SNc présentent une activité spontanée qui induit une libération tonique de la dopamine, en faible quantité. Ces neurones ont également la capacité de décharger par bouffée et permettent ainsi une libération phasique de la dopamine. Ces deux modes de transmission interviennent dans différentes fonctions physiologiques. La libération tonique a lieu au repos et permet d'augmenter la sélectivité de l'information transmise par les ganglions de la base. Lors de l'initiation d'une action, la libération de la dopamine devient phasique (Hyland et al., 2002, Guatteo et al., 2009). Les différentes afférences des neurones dopaminergiques modulent ce changement de patron de décharge, tonique vs phasique (Mrejeru et al., 2011). Ainsi, les neurones de la SNc veillent au bon fonctionnement du réseau des ganglions de la base et la moindre altération de la transmission dopaminergique peut conduire au dysfonctionnement général du réseau.

La dopamine libérée dans le striatum agit au niveau des MSN-D1 de la voie directe et des MSN-D2 de la voie indirecte. Ces neurones peuvent être dans deux types d'états : un état hyperpolarisé dit, « inactivé » ou un état dépolarisé, dit « activé ». En dessous d'un certain seuil de stimulation glutamatergique, les MSN sont hyperpolarisés, empêchant ainsi toute décharge neuronale.

Lorsque la stimulation est suffisante, le potentiel de membrane se rapproche du seuil de déclenchement du potentiel d'action (PA). Dans cet état dépolarisé, les MSN peuvent répondre aux stimulations glutamatergiques en produisant un ou plusieurs PA (Wilson and Kawaguchi, 1996). Les différents types de récepteurs de la dopamine ont un effet opposé sur le passage d'un état à un autre des MSN. La stimulation des D1R, impliqués dans la voie directe, facilite le passage de l'état hyperpolarisé à l'état polarisé alors que la stimulation des D2R, impliqués dans la voie indirecte, a l'effet inverse (Surmeier et al., 2007). Ainsi, une augmentation de la libération de dopamine, concomitante à une stimulation corticale ou thalamique, favorise l'activation de la voie directe et diminue l'activation de la voie indirecte. Ces effets antagonistes de la dopamine, opèrent en synergie au sein du striatum pour moduler la transmission cortico- et thalamo-striatale (Gerfen and Surmeier, 2011). Les effets moléculaires de la dopamine seront détaillés dans le chapitre suivant.

Le circuit cortico-GB-thalamo-cortical est une boucle de rétroaction capable d'intégrer et de traiter des informations issues de diverses régions corticales. Les progrès techniques de ces dernières années, ont permis de valider certains aspects du modèle classique d'organisation des ganglions de la base initialement décrit, et n'ont de cesse que de le compléter et de l'affiner. La dopamine joue un rôle majeur dans la modulation de ce système et dans le contrôle du mouvement. En effet, l'altération de la transmission dopaminergique peut conduire à des troubles moteurs tels que ceux observés dans le cadre de la maladie de Parkinson ou dans les dyskinésies induites par L-DOPA.

III. Effets moléculaires de la dopamine au niveau des MSN

Dans le striatum, l'activité des MSN de la voie directe et de la voie indirecte est régulée par l'action excitatrice ou inhibitrice de leurs afférences. L'activité de ces neurones est également modulée par les afférences dopaminergiques. Les projections excitatrices, glutamatergiques, issues du cortex, et les afférences dopaminergiques, modulatrices, issues de la SNc, convergent au niveau des épines dendritiques des MSN. Les terminaisons glutamatergiques forment des synapses asymétriques au niveau de la tête des épines, tandis que les terminaisons dopaminergiques créent des synapses symétriques au niveau de leur cou (Figure 13). Cette proximité permet aux afférences dopaminergiques d'agir en aval du signal glutamatergique pour moduler la transmission de l'information (Bamford et al., 2004a). Certaines informations peuvent ainsi être favorisées ou au contraire inhibées selon la nature du signal dopaminergique. La dopamine libérée dans le striatum est donc responsable de la sélectivité de l'information qui sera par la suite transmise au sein des ganglions de la base.

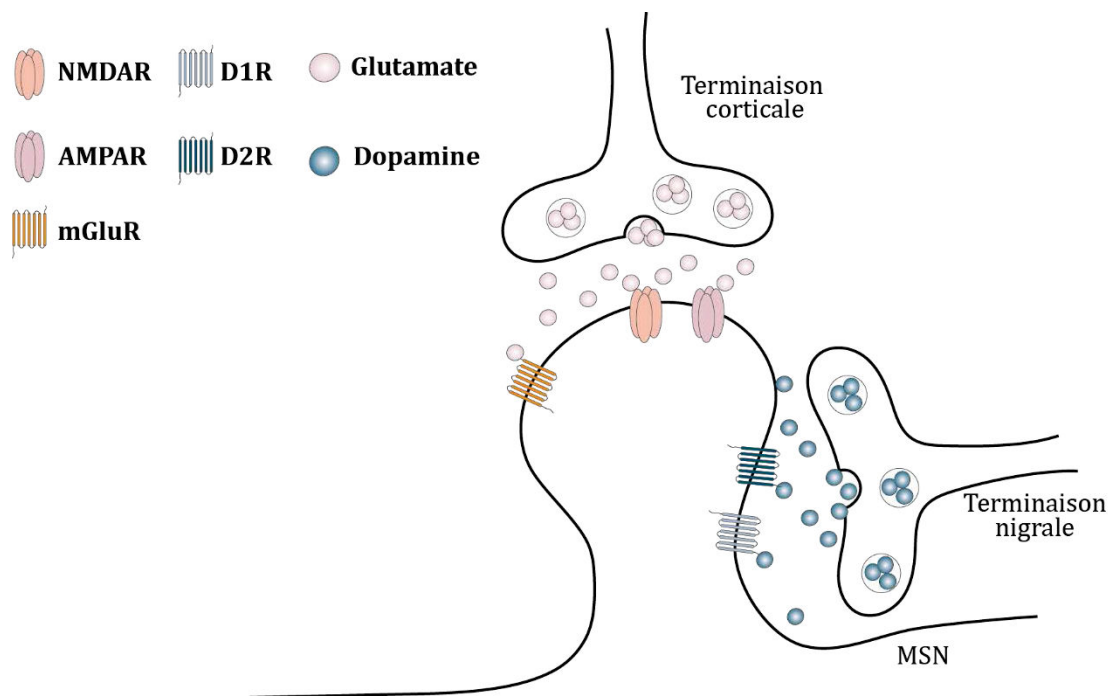


Figure 13. Afférences glutamatergiques et dopaminergiques au niveau des épines dendritiques des MSN

Illustration de l'organisation des terminaisons corticales et nigrales au niveau de l'épine dendritique d'un MSN. Les afférences corticales font synapses avec la tête des épines tandis que les afférences nigrales forment des synapses au niveau du cou de l'épine. Les AMPAR et les NMDAR sont situés au niveau synaptique et les mGluR au niveau extra-synaptique.

L'objectif de ce chapitre est de poser les bases de la transduction du signal au niveau des MSN, afin d'appréhender plus aisément la description des altérations de ces cascades de signalisation en conditions pathologiques. Je commencerai par une description des principaux types de récepteurs qui sont à la base des voies de signalisations que je détaillerai par la suite, et je finirai par aborder les mécanismes de transcription des gènes qui dépendent de ces voies de transduction.

1. Les récepteurs du glutamate

Le glutamate, libéré au niveau de la synapse cortico-striatale, agit sur différents récepteurs qui peuvent être classés selon leur modalité de transduction du signal. On distingue les récepteurs ionotropiques (iGluR) et les récepteurs métabotropiques (mGluR). Les iGluR sont des homo- ou hétéro-tétramères qui forment des canaux perméables aux cations et dont les propriétés dépendent de leur composition, de leur état de phosphorylation ou encore de leur localisation (Kotecha and MacDonald, 2003, Traynelis et al., 2010). Les mGluR sont quant à eux couplés à des protéines G et modulent la transmission synaptique en faisant intervenir différents effecteurs intracellulaires (Yamashita et al., 2008).

1.1. Récepteurs ionotropiques : NMDAR et AMPAR

La découverte d'agonistes naturels, comme le kaïnate, ou synthétiques comme l'AMPA (acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque) et le NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ont permis de distinguer trois familles de récepteurs ionotropiques : Les NMDAR, les AMPAR et les récepteurs de type Kaïnate. Contrairement aux NMDAR et aux AMPAR, les récepteurs de type kaïnate ne semblent pas intervenir directement dans la transmission synaptique au niveau du striatum, et ne seront donc pas décrits ici (Chergui et al., 2000).

Les AMPAR peuvent former des homo-tétramères composés de 4 sous-unités GluA1 ou des hétéro-tétramères composés d'au moins deux sous-unités GluA1 et de deux GluA2, GluA3 ou GluA4. Ce type de récepteur est retrouvé au niveau de la densité postsynaptique.

La fixation du glutamate sur les AMPAR entraîne une entrée d'ion sodium produisant un potentiel excitateur postsynaptique (EPSP, excitatory postsynaptic potential) qui dépolarise la membrane et favorise ainsi l'émission de PA (Hansen et al., 2007) (**Figure 14**). Ces récepteurs participent ainsi à la transmission rapide du signal glutamatergique.

Les NMDAR sont des hétéro-tétramères généralement constitués de deux sous-unités GluN1 et de deux sous-unités GluN2A, GluN2B, GluN2C ou GluN2D. Dans le striatum, les NMDAR contenant GluN2A ou GluN2B sont majoritaires (Dunah and Standaert, 2003). En condition basale, le pore des NMDAR est bloqué par des ions magnésiums. La dépolarisation de la membrane postsynaptique, lors de l'activation des AMPAR, par exemple, permet de lever le blocage du canal NMDAR. La concomitance de la fixation du glutamate et de la dépolarisation membranaire est donc nécessaire au passage des ions calcium, notamment. Ce récepteur est ainsi considéré comme un détecteur de coïncidence entre la dépolarisation du neurone postsynaptique et la libération du glutamate par le neurone présynaptique (Traynelis et al., 2010) (**Figure 14**). L'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} conduit ensuite à de multiples processus physiologiques, notamment en participant aux mécanismes d'induction de plasticité synaptique.

1.2. Récepteurs métabotropiques

Les mGluR sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G. Ces récepteurs peuvent être classés en trois groupes selon la voie de transduction à laquelle ils sont associés : le groupe 1 qui contient les mGluR1 et mGluR5, le groupe 2 constitué des mGluR2 et mGluR3, et le groupe 3 qui comprend les mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8. Au niveau de la synapse cortico-striatale, on retrouve principalement les mGluR du groupe 1 au niveau postsynaptique, et les mGluR des groupes 2 et 3 sont préférentiellement présynaptiques. Les mGluR1 et 5 sont associés aux protéines Gq et sont couplés de façon positive à la phospholipase C (PLC). Une fois activés, ils induisent des cascades de signalisation par le biais de différents effecteurs tels que la protéine kinase C (PKC) (**Figure 14**). Les mGluR sont ainsi impliqués dans une régulation plus lente de la transmission synaptique (Coutinho and Knopfel, 2002).

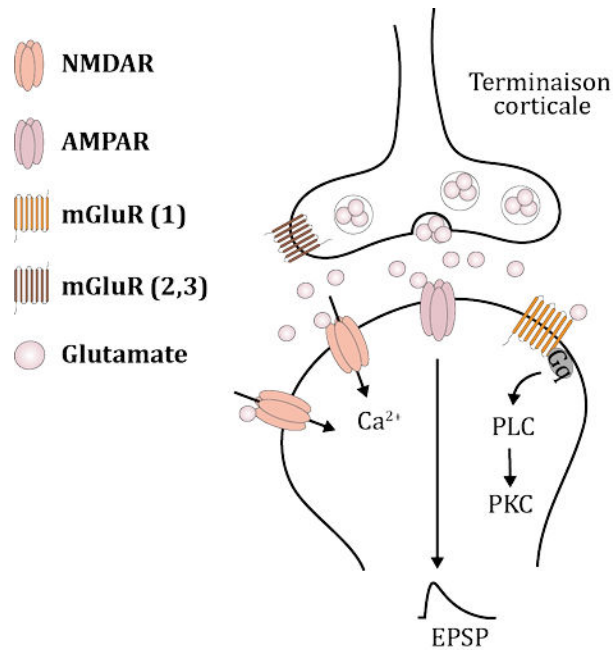


Figure 14. Organisation des récepteurs du glutamate au niveau de la synapse cortico-striatale

La stimulation des NMDAR induit un influx calcique. Les AMPAR permettent la production d'un EPSP et les mGluR du groupe 1 induisent une voie de signalisation dépendante de la PKC. Les mGluR des groupes 2 et 3 sont également représentés au niveau présynaptique. PLC, phospholipase C. PKC, protéine kinase C. EPSP, potentiel postsynaptique exciteur.

2. Les récepteurs de la dopamine

Les récepteurs de la dopamine peuvent être regroupés en deux classes selon les protéines G auxquels ils sont associés (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Les récepteurs de la famille D1, constituée des récepteurs de type D1 (D1R) et D5 (D5R), sont couplés aux protéines G « stimulatrices » (G_s) et les récepteurs de la famille D2, qui regroupe les récepteurs de type D2 (D2R), D3 (D3R) et D4 (D4R), sont associés aux protéines G « inhibitrices » (G_i) (Sokoloff et al., 1992, Vallone et al., 2000). Ces 5 types de récepteurs sont présents dans le striatum mais les D1R et les D2R sont de loin les plus représentés (Surmeier et al., 1996). Les D1R, D2R (Le Moine and Bloch, 1995) et D5R (Rivera et al., 2002) sont exprimés dans tout le striatum tandis que les D3R sont préférentiellement situés dans le striatum ventral (Levesque et al., 1992). Les D4R, quant à eux, sont très faiblement exprimés dans cette structure (Ariano et al., 1997).

Schématiquement, comme cela a déjà été décrit, l'expression des D1R est spécifique des MSN impliqués dans la voie directe tandis que les D2R sont exprimés par les MSN de la voie indirecte (Bertran-Gonzalez et al., 2008).

Les D1R et les D5R sont exclusivement exprimés au niveau de la membrane des éléments postsynaptiques tandis que les D2R peuvent également être retrouvés au niveau présynaptique, sur les terminaisons dopaminergiques et sur les terminaisons corticales glutamatergiques (Sibley, 1999, Bamford et al., 2004b). Les D2R peuvent ainsi moduler la libération des neurotransmetteurs.

Les protéines G associées à ces récepteurs sont des hétéro-trimères constitués des sous-unités, α , β et γ . La sous-unité α module l'activité de l'adénylate cyclase (AC). Les MSN striataux expriment spécifiquement l'AC de type 5, l'AC5. De par leur couplage aux différentes protéines G, G_s ou G_i , les D1R et les D2R ont des effets opposés sur l'AC5 (**Figure 15**). Les protéines G_s couplées aux D1R induisent son activation alors que les protéines G_i , couplées aux D2R l'inactivent. La protéine G_s est très peu exprimée dans le striatum et se trouve uniquement dans les cellules gliales et les interneurones. La sous unité α de cette protéine, exprimée dans les MSN du striatum, est une isoforme spécifique de cette structure : $G_{\alpha olf}$. Cette dernière assure le couplage de l'AC5 aux D1R, dans les MSN-D1, et aux récepteurs 2A de l'adénosine (A2AR), dans les MSN-D2 (Herve et al., 1993, Herve et al., 1995, Corvol et al., 2001, Herve, 2011).

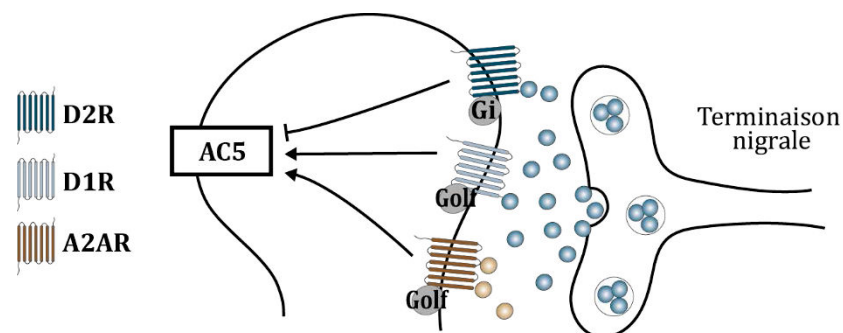


Figure 15. Couplage des récepteurs de la dopamine et de l'adénosine aux protéines G

La stimulation des D1R et des A2AR qui sont couplés à la protéine $G_{\alpha olf}$, conduit à l'activation de l'AC5 tandis que la stimulation des D2R induit son inhibition via la protéine G_i . Les flèches représentent une activation et les têtes de flèches en « T » illustrent une inhibition. La dopamine est schématisée par les sphères bleues et l'adénosine par les sphères marrons.

3. Modulation de la plasticité cortico-striatale par la dopamine

On appelle « plasticité synaptique » une modification de l'efficacité de la transmission synaptique à court ou à long terme. On distingue, pour les changements à long terme, des mécanismes de dépression (LTD, long term depression) et de potentialisation (LTP, long term potentiation) de la réponse au signal. L'existence d'une plasticité au niveau de la synapse cortico-striatale a été mise en évidence *in vitro* par le groupe de Paolo Calabresi en 1992 (Calabresi et al., 1992). Au niveau de cette synapse, une LTD peut ainsi être induite par des stimulations à haute fréquence du corps calleux ou directement au niveau du striatum (Lovinger et al., 1993, Walsh, 1993, Ronesi and Lovinger, 2005). En revanche, l'induction d'une LTP dans cette même synapse nécessite des conditions pharmacologiques particulières, permettant l'activation des NMDAR (Walsh and Dunia, 1993).

La stimulation à haute fréquence des fibres cortico-striatales augmente la libération de glutamate et de dopamine. De plus, cette libération de dopamine est favorisée par l'activation des mGluR situés au niveau des terminaisons dopaminergiques (Moghaddam et al., 1990a, Moghaddam et al., 1990b, Westerink et al., 1992, Verma and Moghaddam, 1998, Calabresi et al., 1999). Ces deux neurotransmetteurs peuvent alors agir en synergie dans l'induction d'une plasticité synaptique (Calabresi et al., 1995, Surmeier et al., 2009, Lovinger, 2010).

3.1. Coopération des D1R et des D2R pour l'induction d'une LTD

De nombreuses études *in vitro* ont montré que la stimulation des deux grands types de récepteurs de la dopamine est nécessaire à l'induction d'une LTD cortico-striatale. En effet, l'application d'un antagoniste des D1R ou des D2R ou encore l'invalidation génétique de ces derniers, prévient la LTD (Calabresi et al., 1992, Calabresi et al., 1997a, Calabresi et al., 1997b, Choi and Lovinger, 1997a, b). Ces résultats sont étonnants au regard de l'action opposée des D1R et des D2R sur l'activité de l'AC5. Il semble néanmoins que ce paradoxe soit lié à l'hétérogénéité d'expression de ces récepteurs entre les sous-types cellulaires du striatum. Notamment, l'activation des D1R augmente la libération d'oxyde nitrique par les interneurons, et une inhibition de sa synthèse empêche la LTD (Morris, 1998, Calabresi et al., 1999, Centonze et al., 1999a).

Bien que les mécanismes sous-jacents à cette LTD soient encore mal compris, il semble que la libération d'oxyde nitrique dépendante des D1R, agisse en coopération avec la signalisation dépendante des D2R au niveau postsynaptique, pour induire la LTD. Ainsi, l'activation des D2R postsynaptiques augmente la libération d'endocannabinoïdes qui vont alors agir au niveau présynaptique en activant les récepteurs CB1 et réduire la probabilité de libération du glutamate (Singla et al., 2007). En résumé, bien que des mécanismes présynaptiques et postsynaptiques aient été proposés comme sous-tendant l'induction et l'expression de la LTD à cette synapse, de nombreux points restent encore sujet à controverse ou à élucider.

3.2. Effet opposé des D1R et des D2R sur l'induction d'une LTP

Contrairement à la LTD, le blocage des D2R par un antagoniste, ou leur invalidation génétique, conduit à une LTP de plus forte amplitude au niveau de la synapse cortico-striatale. A l'inverse, la stimulation des D2R ou le blocage des D1R prévient cette forme de plasticité (Calabresi et al., 1997b, Kerr and Wickens, 2001). L'induction d'une LTP semble ainsi nécessiter l'activation des D1R et l'inhibition des D2R et fait également intervenir les NMDAR comme précédemment évoqué (Yamamoto et al., 1999). Au niveau des MSN-D2, il semble que les A2AR viennent suppléer l'absence de D1R pour induire une forme de LTP à la synapse cortico-striatale.

Pour conclure, et en schématisant, l'activation des D2R par la dopamine entraîne une dépression des synapses cortico-striatales des MSN de la voie indirecte. A l'inverse, la dopamine favorise la potentialisation des synapses corticales faites sur les MSN de la voie directe exprimant majoritairement des D1R. Bien qu'il soit admis que la dopamine striatale influence l'efficacité synaptique certains mécanismes sous-jacents restent encore débattus.

4. Voies de signalisation induites par la dopamine dans les MSN

Les voies de signalisation intracellulaires qui font l'objet de cette section ont été essentiellement étudiées dans des modèles de stimulation dopaminergique induite par des drogues psychostimulantes (modèles d'addiction), ou par la L-3,4-dihydroxyphénylalanine, la L-DOPA (modèles de la maladie de Parkinson ou des dyskinésies).

4.1. Voie de signalisation D1/AMPC/PKA/DARPP-32

La fixation de la dopamine sur les D1R permet la dissociation des sous-unité de la protéine G, libérant ainsi la sous-unité α qui va activer l'AC5 (Corvol et al., 2001). L'AC5 catalyse la conversion de l'ATP (adénosine triphosphate) en AMPC (adénosine monophosphate cyclique). L'AMPC, agit ensuite en tant que second messenger, et se lie notamment à la sous-unité régulatrice de la PKA (protéine kinase A), permettant ainsi son activation. La PKA catalyse la phosphorylation de différents substrats dont la DARPP-32 (dopamine- and cAMP- regulated phosphoprotein-32kDa). La DARPP-32 phosphorylée sur son résidu Thr34 devient alors un puissant inhibiteur de la protéine phosphatase 1 (PP1) (Greengard et al., 1999) et amplifie ainsi l'effet de la PKA (Desdouits et al., 1995). En effet, PP1 s'oppose à l'action de la PKA en induisant la déphosphorylation de ses substrats. L'équilibre entre l'activation de la PKA et celle de PP1 permet de contrôler l'état de phosphorylation des substrats de la PKA (**Figure 16**) (Nishi et al., 2011, Girault, 2012a).

La durée d'activation de la PKA dépend d'une boucle de rétrocontrôle qui fait intervenir les phosphodiesterases 1B, 4 et 10A (PDE1B, PDE4 et PDE10A) dont le rôle est de limiter la production d'AMPC (Nishi et al., 2008). La calcineurine (PP2B), sensible à l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule, permet la déphosphorylation de la DARPP-32 sur son résidu Thr34 et participe de cette manière à la levée d'inhibition de PP1 (**Figure 16**) (Nishi et al., 2002).

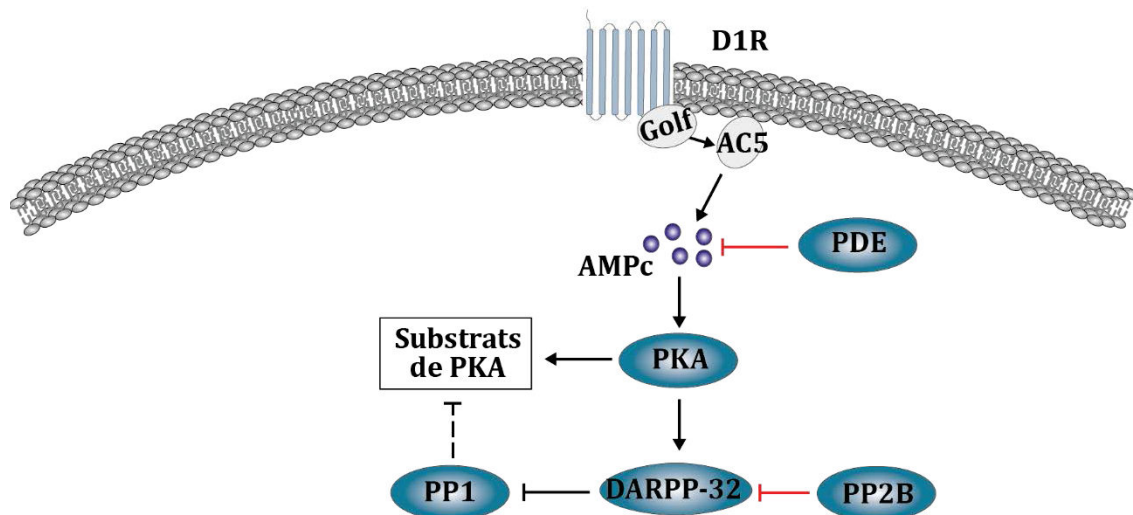


Figure 16. Voie de signalisation D1R/AMPC/PKA/DARPP-32

Les différents acteurs de la voie de signalisation D1R/AMPC/PKA-DARPP-32 sont schématisés dans cette figure. Les flèches noires représentent un effet activateur, positif, tandis que les têtes de flèches en « T » illustrent un effet inhibiteur, négatif. Les pointillés symbolisent une levée d'inhibition et le rouge représente la « voie d'arrêt » de cette signalisation.

4.2. Voies d'activation de ERK

L'activation des NMDAR induite par la fixation du glutamate entraîne une entrée massive de calcium dans le MSN. Cet influx calcique permet, entre autre, l'activation de la calmoduline (CaM) qui active ensuite les CaMKII et IV (Ca^{2+} /calmodulin-dépendant kinase). La fonction de ces CaMK sera abordée par la suite. L'influx de calcium induit également l'activation des GEF (guanine nucléotide exchange factor) telles que la protéine Ras-GRF1 (Ras protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1). Ras-GRF1 ainsi activée favorise l'échange de GDP (Guanosine diphosphate) contre un GTP (Guanosine triphosphate) nécessaire à l'activation de la protéine Ras. Il s'en suit une cascade de phosphorylation connue sous le nom de cascade des MAPK (Mitogen activated protein Kinase). Cette cascade débute par le recrutement à la membrane et l'activation de la protéine Raf (MAPKKK) par Ras. Raf phosphoryle ensuite MEK (MAP/ERK kinase, MAPKK). A son tour MEK catalyse la phosphorylation de ERK (Extracellular signal-regulated kinase, MAPK) et conduit ainsi à son activation (Kolch, 2005, Fasano et al., 2009, Fasano et al., 2010) (**Figure 17**).

La signalisation dopaminergique intervient également sur la voie d'activation de ERK via la phosphatase STEP (Striatal enriched tyrosine phosphatase). STEP désactive ERK en catalysant sa déphosphorylation. L'inhibition de PP1 par la DARPP-32, qui fait suite à la stimulation des D1R, réduit l'activation de STEP et facilite ainsi la phosphorylation de ERK via MEK (Valjent et al., 2000, Valjent et al., 2005) (**Figure 17**).

L'activation concomitante de la voie dopaminergique, D1R/AMPC/PKA/DARPP-32, et de la voie glutamatergique, cascade des MAPK, potentialise ainsi l'activation de ERK faisant de lui un détecteur de coïncidence d'activation de ces deux voies (Valjent et al., 2000, Cahill et al., 2014, Gutierrez-Arenas et al., 2014). La DARPP-32, qui permet le renforcement de l'effet de la PKA, est au cœur de ces deux voies et est considérée comme étant l'intégrateur des signaux dopaminergiques et glutamatergiques (Svenningsson et al., 2004, Valjent et al., 2005, Fernandez et al., 2006, Mao et al., 2011).

Les mGluR participent également à l'activation de ERK. Via la stimulation des mGluR du groupe 1 (mGluR1/5), couplés à la protéine Gq, qui permet l'activation de la PLC via la protéine Gq. La PLC conduit à la production de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3). L'IP3 est ensuite impliqué dans la mobilisation du calcium intracellulaire (Segal and Korkotian, 2014) et le DAG conduit à l'activation de la PKC, qui renforce l'activation de Ras, modulant ainsi de manière indirecte, la phosphorylation de ERK (**Figure 17**).

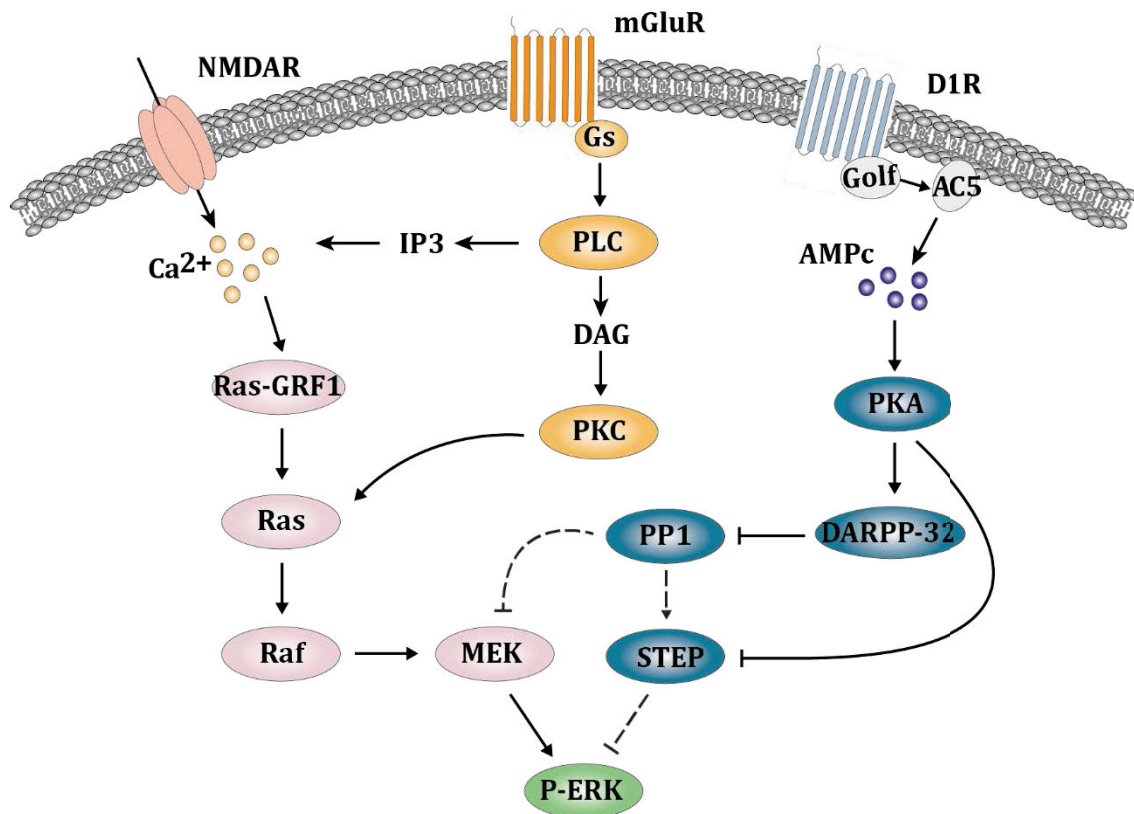


Figure 17. Voies d'activation de ERK

Ce schéma illustre les différentes voies d'activation de la protéine ERK. Les flèches noires représentent un effet activateur, positif, tandis que les têtes de flèches en « T » symbolisent un effet inhibiteur, négatif. Les pointillés représentent une levée d'inhibition ou d'activation. Les protéines indiquées en bleu sont impliquées dans la voie de signalisation dopaminergique. Celles en roses interviennent dans la transduction du signal glutamatergique et celles en orange participent à la transmission du signal induite par l'activation des mGluR1/5. P-ERK, phospho-ERK.

Le développement de nouveaux modèles de souris transgéniques a permis l'étude des différents événements intracellulaires décrits ci-dessus, dans l'une ou l'autre des populations de MSN. L'expression de l'eGFP sous le contrôle des promoteurs de D1R ou de D2R a rendu possible la distinction et la séparation des MSN-D1 et des MSN-D2. Il a ainsi été montré que l'augmentation du taux de phospho-ERK, induite par une injection aigüe de cocaïne, est spécifique des MSN-D1 (Bertran-Gonzalez et al., 2008).

4.3. Voie de signalisation dans les MSN-D2

L'activation des D2R, via leur couplage aux protéines Gi, s'oppose à l'activation de la PKA et diminue ainsi la phosphorylation de la DARPP-32. En plus des D2R, les MSN striato-pallidaux expriment notamment les A2AR. L'action de ces récepteurs sur la DARPP-32 est contraire à celle des D2R. Les A2AR étant associés à $G_{\alpha}olf$, leur stimulation conduit à la phosphorylation de la DARPP-32 via l'activation de la PKA (Svenningsson et al., 2000). Les D2R et les A2AR peuvent interagir en formant des hétéromères. Dans ce cas, la stimulation des A2AR a pour effet de diminuer l'affinité du D2R pour la dopamine renforçant ainsi l'action des A2AR (Figure 18) (Ferre et al., 1991a, Ferre et al., 1991b, Hillion et al., 2002, Canals et al., 2003, Ferre et al., 2008, Ferre et al., 2011).

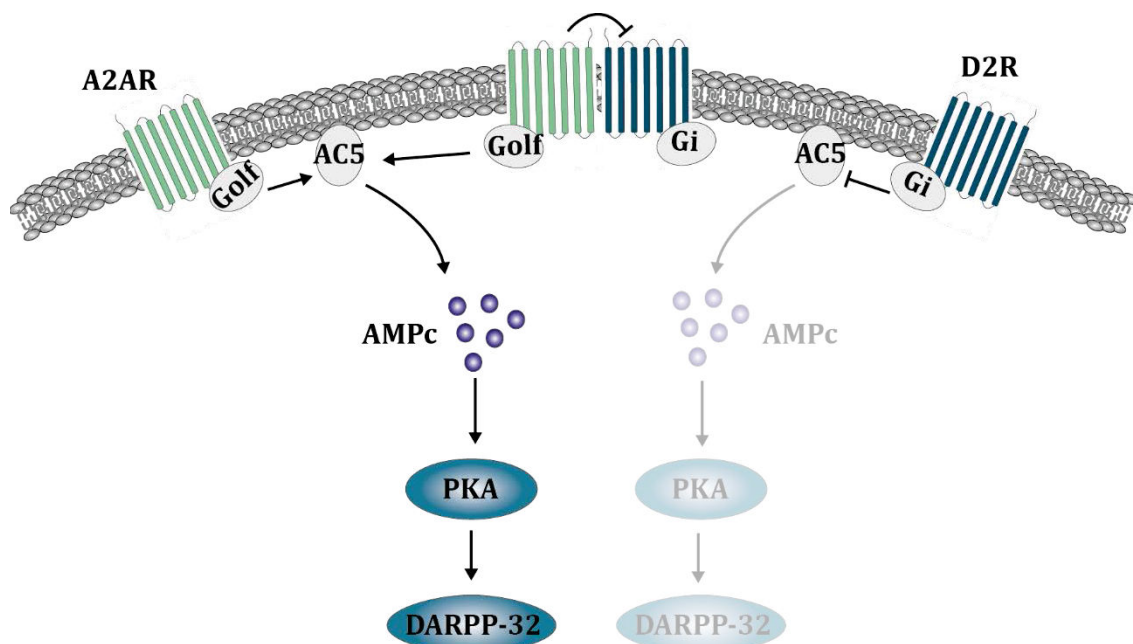


Figure 18. Signalisation induite par la stimulation des D2R et des A2AR.

L'opposition d'action des D2R et des A2AR sur la DARPP-32 est schématisée dans cette figure. Les flèches représentent un effet activateur, positif tandis que les têtes de flèches en « T » symbolisent un effet inhibiteur, négatif.

4.4. Modulation du signal glutamatergique par la voie de signalisation dopaminergique

La voie de signalisation dopaminergique participe à la modulation du signal glutamatergique en agissant au niveau de l'expression des NMDAR et des AMPAR à la membrane des MSN. L'activation de la PKA permet la phosphorylation de la sous unité GluN1 des NMDAR (Tingley et al., 1997, Snyder et al., 2000) et celle de la sous unité GluA1 des AMPAR (Snyder et al., 1998, Surmeier et al., 2007). Cet effet est renforcé par l'inhibition de PP1 induite par la DARPP-32 (**Figure 19**). Le trafic de ces récepteurs dépend de leur état de phosphorylation, ainsi, l'activation de la PKA associée l'inhibition de PP1 induit une augmentation d'expression membranaire des AMPAR (Snyder et al., 2000) et des NMDAR (Hallett et al., 2006).

Les A2AR participent également à la modulation du signal glutamatergique. Ils induisent une augmentation de la réponse au glutamate, notamment, en permettant la phosphorylation des AMPAR via l'activation de DARPP-32 comme décrit ci-dessus (**Figure 19**) (Hernandez-Echeagaray et al., 2004).

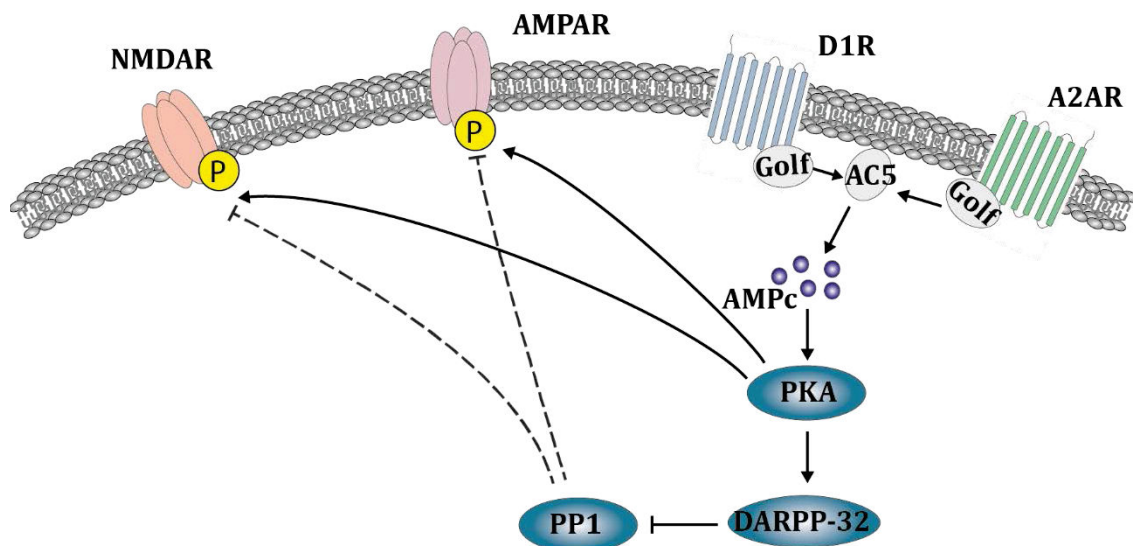


Figure 19. Modulation du signal glutamatergique par la voie dopaminergique

Schéma de l'interaction entre la voie dopaminergique et le signal glutamatergique. Les flèches pleines représentent un effet activateur, positif, tandis que les têtes de flèches en « T » symbolisent un effet inhibiteur, négatif. Les pointillés indiquent une levée d'inhibition. Le P illustre la phosphorylation.

5. Régulation du programme transcriptionnel dans les MSN

Les cascades de signalisation évoquées jusque-là ont lieu dans le cytoplasme des MSN, mais la transduction de l'information se fait également au niveau nucléaire. Certaines protéines, dont la PKA, la DARPP-32 et ERK, ont la capacité de transloquer dans le noyau. En effet, l'activation de la PKA en réponse à la stimulation des D1R, permet la translocation nucléaire de sa sous-unité catalytique (Matamalas and Girault, 2011). La translocation de la DARPP-32 dans le noyau est induite par la déphosphorylation de son résidu Ser97 qui est catalysée par la protéine phosphatase 2 (PP2) (Stipanovich et al., 2008). Les mécanismes sous-tendant la translocation nucléaire de ERK semblent être complexes et ne sont que partiellement compris (Wiegert et al., 2007). Dans le noyau, ces protéines participent à la régulation de l'expression génique en agissant notamment sur l'activation de facteurs de transcription ou sur les modifications post-traductionnelles des histones.

5.1. Voies d'activation de CREB

CREB (cAMP-response-element-binding protein) est un facteur de transcription qui régule l'expression des gènes qui contiennent la séquence CRE (cAMP-response-element) au niveau de leur région promotrice (De Cesare et al., 1999, Mayr and Montminy, 2001). CREB se lie à cette séquence sous forme de dimère et ne peut activer la transcription que lorsque ses deux sous-unités sont phosphorylées au niveau de leur résidu Ser133. Une fois phosphorylé, CREB recrute des co-activateurs, tels que CBP (CREB Binding Protein) ou P300, nécessaires à l'initiation de la transcription (Naqvi et al., 2014).

Dans le striatum, les voies d'activation de CREB sont multiples. Une fois dans le noyau des MSN, ERK catalyse la phosphorylation de substrats nucléaires tels que MSK1 (Mitogen and Stress activated Kinase 1). Ainsi activé, MSK1 phosphoryle CREB sur son résidu Ser133 et conduit donc à son activation (**Figure 20**) (Deisseroth and Tsien, 2002, McCoy et al., 2005, Bami-Cherrier et al., 2009). De la même manière, la PKA ou encore la CaMKIV peuvent activer CREB (Hagiwara et al., 1993). La CaMKII intervient également dans la modulation de l'activité de CREB. La CaMKII phosphoryle CREB sur son résidu Ser142, provoque la dissociation du dimère, et induit ainsi une réduction de la transcription (Sun et al., 1994, Shimomura et al., 1996, Ma et al., 2014).

5.2. Voie d'activation de Elk-1

ERK peut également phosphoryler directement le facteur de transcription Elk-1 (ets-like gene 1) sans faire intervenir MSK1 (Sgambato et al., 1998, Valjent et al., 2001). Cette phosphorylation a lieu dans le compartiment cytoplasmique, ce n'est qu'une fois activé que Elk-1 peut transloquer dans le noyau (Lavaur et al., 2007). Elk-1 sous sa forme phosphorylée s'associe au facteur de réponse au sérum, SRF (serum response factor) formant ainsi un complexe capable de se lier à l'élément de réponse au sérum, SRE (serum responsive element), situé au niveau de l'ADN. L'activation de Elk-1 par phosphorylation favorise également le recrutement de co-activateurs tels que CREB, CBP ou p300, permettant la transcription dépendante de SRE (**Figure 20**) (Besnard et al., 2011).

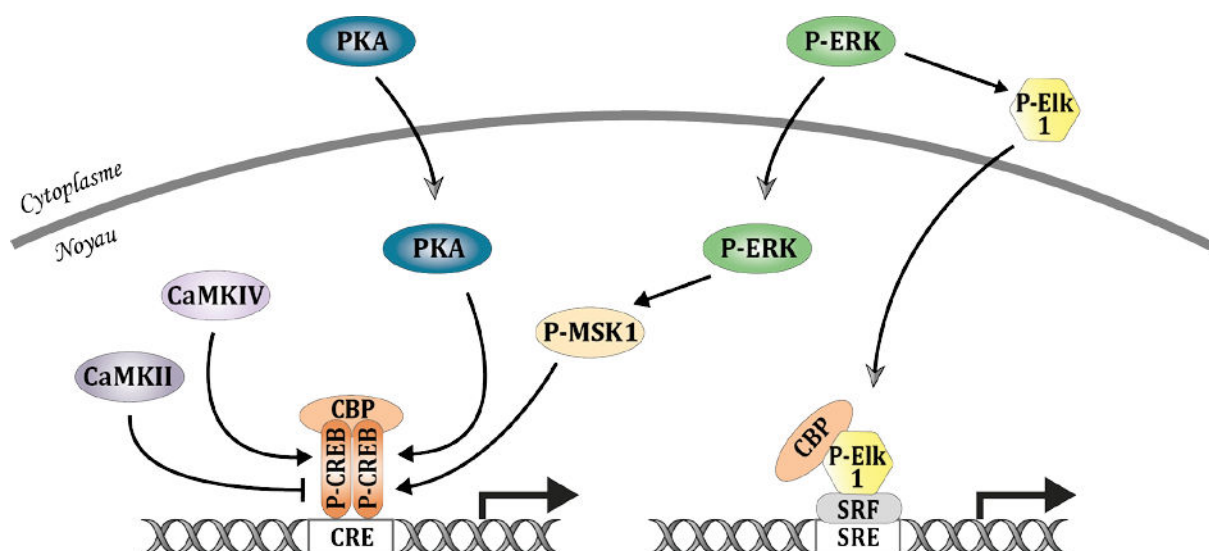


Figure 20. Voies de signalisation nucléaires au sein des MSN

Cette figure schématise les mécanismes d'activation des facteurs de transcription CREB et Elk1. Les têtes de flèches noires représentent une activation. Les têtes de flèches en « T » symbolisent un effet inhibiteur. Les têtes de flèches grises indiquent la translocation. Les flèches grises épaisses représentent l'initiation de la transcription.

5.3. Phosphorylation des histones H3

Un autre moyen de réguler la transcription est de moduler la structure de la chromatine en agissant sur l'état de phosphorylation, d'acétylation ou de méthylation des histones. L'augmentation de niveau de phosphorylation des histones H3 est associée à une décompaction de la chromatine favorisant l'initiation de la transcription des gènes.

L'implication de MSK1 et de la DARPP-32 dans la phosphorylation des histones H3 a été démontrée dans un modèle d'addiction à la cocaïne, ainsi que dans un modèle de dyskinésies induite par la L-DOPA (Brami-Cherrier et al., 2005, Brami-Cherrier et al., 2007, Stipanovich et al., 2008, Brami-Cherrier et al., 2009, Alcacer et al., 2014).

6. Gènes dont l'expression est modulée par la dopamine

Dans le striatum, il existe de nombreux gènes dont l'expression est régulée par la dopamine. On distingue parmi eux, ceux dont l'expression est rapide et transitoire de ceux dont le délai d'expression est plus long et pour lesquels l'induction est suivie d'un plateau qui peut durer plusieurs heures (Berke et al., 1998). Les gènes dont l'expression est rapide sont appelés les gènes immédiats précoces ou IEG (immediate early gene). Leur expression est induite en quelques minutes et atteint son maximum 2 heures après la stimulation des récepteurs de la dopamine. La majorité de ces IEG sont des facteurs de transcription dont les plus connus sont *c-Fos*, *FosB*, *JunB*, et *zif268* (Graybiel et al., 1990, Hope et al., 1992, Moratalla et al., 1992, Wirtshafter and Osborn, 2005, Gross and Marshall, 2009). Ces facteurs de transcription peuvent ensuite induire une seconde vague d'expression génique. On retrouve également parmi les IEG induits par la stimulation dopaminergique, des gènes codant pour des protéines directement impliquées dans la physiologie de la cellule telles que *Arc* (Activity-regulated cytoskeletal-associated) et *Homer* au niveau synaptique (Lyford et al., 1995, Xiao et al., 1998, Yamada et al., 2007) ou encore codant pour des précurseurs de neuropeptides comme la prodynorphine ou la pro-enképhaline (Gerfen et al., 1990).

Des études réalisées sur des neurones striataux en culture ont montré que l'activation de MSK1 induite par ERK est nécessaire à l'expression des gènes *c-Fos* et *c-Jun* (Brami-Cherrier et al., 2007). L'implication de ERK et MSK1 dans l'expression de *c-Fos* a également été montrée dans des modèles d'addiction à la cocaïne (Brami-Cherrier et al., 2005, Ferguson et al., 2006). L'expression des gènes *zif268* et *c-Fos* induite par une administration aigue de cocaïne prédomine dans les MSN-D1 par rapport aux MSN-D2 (Bertran-Gonzalez et al., 2008).

En conclusion, la dopamine est impliquée dans la régulation des phénomènes de plasticité de la synapse cortico-striatale. Au niveau moléculaire, la stimulation dopaminergique induit des voies de signalisations capables de moduler le signal glutamatergique et d'induire l'expression de gènes immédiats précoces. Il faut cependant noter que ces voies de signalisations ont principalement été décrites dans des modèles d'addiction ou de dyskinésies et n'ont pas été étudiées de manière aussi intensive en condition physiologique. Un défaut ou un excès de stimulation dopaminergique peut conduire à des modifications au niveau de ces voies de transmissions. C'est le cas dans la maladie de Parkinson, où on observe un défaut de stimulation, ou encore dans le cadre des dyskinésies induites par la L-DOPA où la stimulation dopaminergique se trouve être pulsatile et exacerbée. Les aspects cliniques de ces pathologies seront abordés dans le chapitre suivant

IV. Maladie de Parkinson et dyskinésies induites par la L-DOPA

La maladie de Parkinson (MP) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. En Europe, sa prévalence est de 1,7% de la population de plus de 65 ans (de Rijk et al., 2000, Pringsheim et al., 2014). L'âge moyen de début de la maladie est compris entre 58 et 62 ans et dans la majorité des cas, l'affection est sporadique (maladie de Parkinson dite idiopathique), et est vraisemblablement d'origine multifactorielle. Il existe également des formes génétiques de la maladie, mais celles-ci sont relativement rares. En effet, les formes familiales ne représentent que 5 à 10% des maladies de Parkinson. Les symptômes de cette maladie sont essentiellement dus à la dégénérescence des neurones nigro-striataux de la SNc, qui conduit à un défaut d'innervation dopaminergique du striatum. Cette dégénérescence neuronale a pour conséquence directe une altération du système dopaminergique qui conduit à une perturbation générale des ganglions de la base. Le traitement de référence, la L-DOPA, consiste au remplacement de la dopamine faisant défaut dans le striatum des patients parkinsoniens. Malheureusement, cette thérapie pourtant très efficace au début de la maladie, induit à plus ou moins long terme des complications motrices appelées les dyskinésies induites par la L-DOPA. Les aspects cliniques de la maladie de Parkinson et plus particulièrement des dyskinésies induites par la L-DOPA seront développés dans ce chapitre et la physiopathologie des dyskinésies sera abordée dans un chapitre à part.

1. La maladie de Parkinson

1.1. Symptômes moteurs et dénervation dopaminergique

La maladie de Parkinson est associée à une triade caractéristique de symptômes moteurs : le tremblement de repos, l'akinésie, et l'hypertonie. Le tremblement de repos concerne généralement l'extrémité des membres supérieurs et cesse lors de l'initiation d'un mouvement.

L'akinésie se traduit par un ralentissement et un défaut d'initiation du mouvement. Enfin, l'hypertonie dite « plastique », est continue et homogène, et contribue à la difficulté et à la rareté du mouvement chez le patient parkinsonien.

Ces symptômes sont en rapport avec la perte de l'innervation dopaminergique du striatum, confirmant son rôle dans la modulation des circuits moteurs. L'implication du système dopaminergique dans les circuits limbique et associatif explique que cette pathologie ne soit pas exclusivement motrice. Des perturbations cognitives et de l'humeur (Cools et al., 2001) ainsi que des troubles du sommeil (Larsen, 2003) accompagnent fréquemment les symptômes moteurs.

Tout comme les symptômes moteurs, la dégénérescence des neurones dopaminergiques est bilatérale mais généralement asymétrique (Hassler et al., 1970). La dénervation peut atteindre 80% dans la SNc et est plus modérée au niveau de la VTA (40 à 50%). Ainsi, la perte des neurones qui projettent sur les parties motrices du striatum dorsal est beaucoup plus importante que la perte des neurones qui projettent sur les régions cognitives de la partie ventrale (Hirsch et al., 1988).

Cette hypo-dopaminergie perturbe l'homéostasie du système des ganglions de la base et l'intégration de l'information corticale par les MSN. La réponse du striatum devient alors inappropriée et se répercute sur tout le réseau. Les récepteurs de la dopamine n'étant pas limités au striatum, la déplétion dopaminergique engendre des altérations locales au sein de chacun des noyaux. Le NST et le GPe sont également affectés et semblent être impliqués dans la physiopathologie de la maladie (Benazzouz et al., 2014). L'atteinte des projections nigro-pallidales, nigro-sous-thalamique (Hornykiewicz, 1998) et du cortex (Febvret et al., 1991) a été montrée par des mesures de concentration en dopamine, ou par des techniques de marquages des fibres dopaminergiques. Le système dopaminergique n'est pas le seul à être atteint puisque la dégénérescence neuronale affecte également le système noradrénergique (Cash et al., 1987), sérotoninergique (Halliday et al., 1990) et cholinergique (Jellinger, 1991).

Les symptômes moteurs de la maladie apparaissent lorsque la perte neuronale au sein de la SNc atteint 50% et que la déplétion en dopamine du striatum est supérieure à 75% (Damier et al., 1999). Ces observations suggèrent l'existence d'une phase asymptomatique durant laquelle la dégénérescence a déjà débutée. L'absence de troubles chez le patient durant cette période pose la question de l'existence de mécanismes de compensation mis en place dans le but de pallier à cette perte dopaminergique (Bezard, 2003).

1.2. Etiologie de la maladie

La cause de la MP n'est actuellement pas connue. Cependant, il est communément admis que plusieurs mécanismes peuvent intervenir dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Parmi eux, on note la production de radicaux libres qui conduit à un stress oxydatif (Lang and Lozano, 1998), l'altération de la mitochondrie et de son métabolisme qui induit un déficit énergétique cellulaire (Corti and Brice, 2013) les mécanismes de neuro-inflammation et enfin, l'accumulation de protéines telle que l' α -synucléine (Sanchez-Guajardo et al., 2013). Ces différents mécanismes ne sont probablement pas exclusifs et peuvent agir en synergie pour induire la perte neuronale. Aucun de ces processus n'a encore été confirmé comme étant à l'origine de la mort des neurones chez l'homme.

1.3. Les traitements de la maladie de Parkinson

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif ni préventif pour la maladie de Parkinson (Goetz et al., 2005). La stratégie consiste à remplacer la dopamine manquante par l'administration d'agonistes des récepteurs de la dopamine (agonistes dopaminergiques) ou du précurseur de la dopamine, la L-DOPA ou levodopa, dans le but de maîtriser ou d'atténuer les symptômes de la maladie. Quelques traitements non dopaminergiques peuvent également être indiqués. En plus des traitements médicamenteux, il existe des traitements chirurgicaux comme la stimulation cérébrale profonde.

1.3.1. Traitements dopaminergiques

L-DOPA

Il existe deux grandes classes d'antiparkinsoniens : la L-DOPA, et les agonistes dopaminergiques. La L-DOPA reste toutefois le traitement de référence pour traiter les symptômes moteurs. La L-DOPA est métabolisée en dopamine par la dopa décarboxylase (DDC) qui est retrouvée dans le système nerveux central et périphérique. Afin d'éviter sa dégradation périphérique et ainsi augmenter sa biodisponibilité, la prise de L-DOPA est systématiquement associée à un inhibiteur de la DDC, la bensérazide ou carbidopa. La réponse des symptômes moteurs à ce traitement est de l'ordre de 70% et fait partie des critères diagnostics de la maladie (Peralta et al., 2012). Cependant, la L-DOPA ne modifie par l'évolution de la maladie qui continue à progresser sous traitement (voir, 1.4. Evolution de la maladie sous traitement par la L-DOPA) (Fahn and Parkinson Study, 2005).

Les inhibiteurs du catabolisme de la dopamine

Les inhibiteurs du catabolisme de la dopamine sont également utilisés pour potentialiser le traitement par la L-DOPA : les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) et les inhibiteurs de monoamine oxydase B (IAMOB). Les ICOMT, tels que l'entacapone et la tolcapone, et les IMAOB, tel que la rasagiline, sont utilisés pour diminuer les périodes de temps « OFF » au stade des fluctuations motrices et ont une efficacité comparable (Rascol et al., 2005, Elmer, 2013). Par ailleurs, la rasagiline semble être capable de ralentir la progression de la maladie (effet « disease modifier ») même si cet effet est modeste et incomplètement élucidé (Olanow et al., 2008, Jenner and Langston, 2011).

Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques représentent le traitement alternatif à la L-DOPA. Bien que moins efficaces, ils ont l'avantage d'avoir une demi-vie plus longue que la L-DOPA, permettant une réponse thérapeutique plus stable au cours de la journée. Les agonistes dopaminergiques utilisés en clinique (ropinirole, rotigotine, pramipexole) ont une affinité plus importante pour les D2R que pour les D1R. Etant moins bien tolérés que la L-DOPA, leur utilisation est limitée chez le sujet âgé (Reichmann and Lachenmayer, 2000, Reichmann et al., 2000). L'action des agonistes dopaminergiques ne se limite pas aux zones dénervées en dopamine, contrairement à la L-DOPA, mais s'étend à l'ensemble du cerveau.

Au début des années 2000, plusieurs essais thérapeutiques ont montré que la prise d'agonistes dopaminergiques en première intention, comparée à la prise de L-DOPA, retarde l'apparition des dyskinésies (Rascol, 2000). La fédération française de neurologie a ainsi établi des recommandations préconisant de débiter le traitement antiparkinsonien par un agoniste dopaminergique et de ne réserver le traitement par L-DOPA que si les symptômes ne sont pas suffisamment soulagés par les agonistes (Federation Francaise de neurologie, 2000).

1.3.2. Traitements non dopaminergiques

Des agents non dopaminergiques peuvent également être utilisés pour le traitement des symptômes moteurs de la MP. Il s'agit principalement de médicaments anticholinergiques et peut être, dans un futur proche, d'antagonistes glutamatergiques ou d'antagonistes des récepteurs de l'adénosine.

Les anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques ont un effet bénéfique modeste sur les symptômes moteurs, le tremblement notamment, et sont de moins en moins préconisés en raison de leurs effets indésirables périphériques (hypotension, troubles vésico-sphinctérien) et centraux (troubles de mémoire, confusion, hallucinations).

Les antagonistes glutamatergiques

En théorie, les antagonistes glutamatergiques pourraient s'avérer efficaces dans le traitement des symptômes moteurs de la MP étant donné l'hyperactivité glutamatergique des ganglions de la base. Des essais thérapeutiques avec des antagonistes des AMPAR ont été réalisés mais leur utilisation reste difficile du fait de l'importance de ces récepteurs pour le fonctionnement cérébral général. D'autres pistes sont actuellement développées, notamment des antagonistes des mGluR qui pourraient être intéressants, non seulement pour leur effet sur les symptômes moteurs, mais également pour leurs propriétés neuroprotectrices (Oueslati et al., 2005, Johnson et al., 2009, Bennouar et al., 2013, Gubellini et al., 2014).

Les antagonistes des récepteurs de l'adénosine

La sélectivité d'expression des A2AR au niveau des MSN-D2, fait d'eux une cible intéressante pour le développement de nouvelles thérapies (Shindou et al., 2001, Kase et al., 2003, Mori et al., 2005, Jenner, 2014).

Plusieurs antagonistes ont été développés et étudiés dans des modèles expérimentaux (l'istradefylline, le preladenant, le tozadenant, le vipadenant et le ST 1535). Ces études ont montré que les antagonistes des A2AR, associés à un traitement par la L-DOPA, permettent la potentialisation des effets antiparkinsoniens (Kuwana et al., 1999, Koga et al., 2000, Tronci et al., 2007). L'administration d'istradefylline seule, n'induit pas de dyskinésies et son association à la L-DOPA n'augmente pas leur intensité et a même plutôt tendance à les réduire (Kanda et al., 1998a, Kanda et al., 1998b, Uchida et al., 2014).

Ces effets préventifs sur l'apparition des dyskinésies sont cependant encore incertains. (Bibbiani et al., 2003). Chez le rat lésé, aucune action préventive sur les dyskinésies n'a été observée (Lundblad et al., 2003). Les antagonistes des A2AR semblent également pouvoir réduire la dégénérescence dopaminergique et aurait ainsi une action neuroprotectrice (Ikeda et al., 2002, Pierri et al., 2005). Bien que ces résultats soient prometteurs, ces agents pharmaceutiques sont encore en cours d'essais cliniques chez l'homme.

1.3.3. Traitement chirurgical : la stimulation cérébrale profonde

Certains patients pour lesquels le traitement médicamenteux n'a plus d'effet bénéfique peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical, la stimulation cérébrale profonde (Chen et al., 2013, Castrioto et al., 2014). Ce traitement montre une remarquable amélioration des symptômes moteurs de la maladie. Il s'agit d'implanter des électrodes au niveau du NST dans le but de contrôler l'activité électrique du circuit des ganglions de la base. Le courant électrique est généré par un stimulateur implanté sous la clavicule qui délivre des impulsions électriques à haute fréquence (90 à 130 Hz). Le développement futur de nouveaux sites d'implantation, dans le cortex par exemple, et de nouvelles générations d'électrodes devrait venir améliorer ce traitement (Beuter et al., 2014). Chez le rat, la stimulation à haute fréquence du NST potentialise les effets de la L-DOPA dans le striatum (Oueslati et al., 2007).

Cependant, les mécanismes par lesquels ce traitement est efficace restent pour l'instant débattus. Il pourrait agir via une inhibition du noyau sous-thalamique qui est hyperactif dans la MP, via une stimulation rétrograde de la voie cortico-sous-thalamique, hyperdirecte, ou encore via la modulation de fibres passant à proximité du noyau sous-thalamique. Ce traitement est réservé à une population restreinte de patients suffisamment jeunes pour supporter la chirurgie.

Pour résumer, le but du traitement est d'améliorer les symptômes pour soulager les patients tout en retardant l'apparition des effets indésirables tels que les dyskinésies. La prise en charge thérapeutique de la MP est donc très complexe mais de nombreuses recherches sont en cours pour identifier de nouvelles thérapies.

1.4. Evolution de la maladie sous traitement par la L-DOPA

La maladie de Parkinson évolue schématiquement en trois phases. La première, appelée « lune de miel », est caractérisée par une amélioration remarquable des symptômes moteurs et un effet continu de la L-DOPA sur la journée. Cette phase de la maladie dure généralement 3 à 5 ans. Apparaît ensuite la phase des fluctuations motrices durant laquelle l'efficacité du traitement n'est plus continue sur la journée. La réponse motrice devient progressivement très dépendante des concentrations plasmatiques de L-DOPA dont la demi-vie courte (30 minutes environ). Durant cette phase, la L-DOPA n'a d'effet sur les symptômes moteurs que pendant les 2 ou 3 heures qui suivent sa prise. L'état moteur du patient alterne alors entre un état « OFF » pendant lequel il présente les symptômes de la maladie, et un état « ON » pendant lequel les symptômes sont améliorés. La dernière phase de la maladie est caractérisée par des mouvements anormaux et involontaires appelés dyskinésies, et apparaît généralement après 5 à 10 ans de traitement (**Figure 21**).

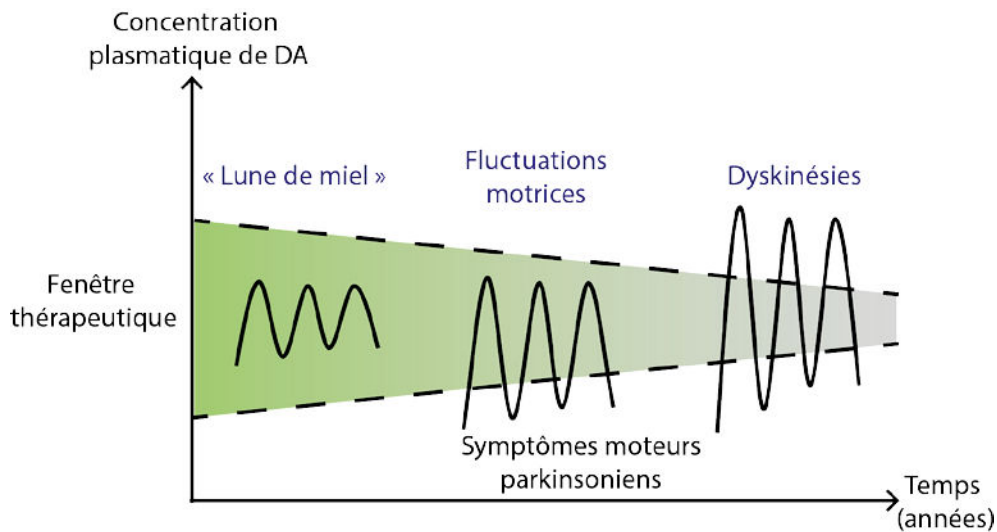


Figure 21. Evolution des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson

L'évolution des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson sous traitement par la L-DOPA se divise en trois temps. Durant la première phase, les effets de la L-DOPA sont continus et permettent une amélioration des symptômes moteurs. Cette phase est appelée « lune de miel ». La deuxième phase est caractérisée par la survenue de fluctuations motrices et la troisième correspond à l'apparition des dyskinésies. Le fenêtre thérapeutique représentée par le dégradé de vert, diminue au cours des années de traitement.

2. Les dyskinésies induites par la L-DOPA

2.1. Symptomatologie des dyskinésies

Les dyskinésies sont caractérisées par des mouvements anormaux involontaires de type choréique. Ces mouvements anormaux peuvent toucher la face, la tête, le cou, les bras, les jambes, le tronc ou encore les muscles respiratoires. Durant la phase des fluctuations motrices observées au cours du traitement par la L-DOPA, deux types de dyskinésies se distinguent selon leur sémiologie et leur chronologie d'apparition après la prise de L-DOPA. Les dyskinésies les plus communes sont des mouvements choréiques, souples et parfois amples, qui apparaissent au pic de concentration plasmatique de la L-DOPA. Elles peuvent durer 2 à 3 heures, pendant toute la période « ON » du patient. On les appelle alors les dyskinésies de « pic de dose » (Olanow et al., 1991). D'autres formes de dyskinésies sont décrites en début et en fin de dose de L-DOPA. Ces mouvements anormaux sont, dans ce cas, de type dystonique et touchent particulièrement les membres inférieurs (Marconi et al., 1994).

Les dyskinésies peuvent aussi survenir pendant les périodes « OFF » et consistent en des crampes dystoniques (dystonies de phase « OFF »). Il est difficile de distinguer ces différents types de dyskinésies sur le plan clinique et leur physiopathologie est certainement différente. Durant ma thèse je me suis essentiellement intéressée aux dyskinésies de pic de dose, que j'appellerai dans la suite du manuscrit « dyskinésies » par souci de simplicité.

2.2. Prévalence et facteurs de risque des dyskinésies

L'incidence des dyskinésies augmente avec la durée du traitement et l'évolution de la maladie (environ 10% par an). Elles concernent 50% des patients après 5 ans de traitement et de 70 à 90% des patients après 10 ans (Blanchet et al., 1996, Rascol, 2000, Ahlskog and Muenter, 2001, Hely et al., 2005, Hauser et al., 2007). Il est maintenant admis que les dyskinésies surviennent presque inévitablement à un stade avancé de la maladie, bien qu'il y ait quelques patients qui ne développent jamais ces mouvements anormaux (Linazasoro et al., 2005). Les principaux facteurs de risque pour leur apparition sont : un âge de début précoce de la maladie, une dénervation dopaminergique importante, la durée du traitement et la dose cumulée de L-DOPA (Srag and Quinn, 2000, Kumar et al., 2005, Rascol et al., 2006). Néanmoins, sur le plan individuel, le délai d'apparition reste imprévisible et très variable.

2.3. Traitement des dyskinésies induites par la L-DOPA

2.3.1. Problématique de la thérapeutique des dyskinésies

Il est important de noter que les dyskinésies ne sont présentes que lorsque le patient est dit « ON », c'est-à-dire lorsqu'il est traité par un médicament dopaminergique et que les symptômes moteurs de la maladie sont soulagés. L'expression des dyskinésies ne peut donc avoir lieu que sous stimulation dopaminergique. Une fois que les dyskinésies sont induites, leur réduction est possible en diminuant les doses du traitement dopaminergique, mais ceci se fait au détriment de la réapparition des symptômes moteurs parkinsoniens.

En pratique, la fenêtre thérapeutique correspondant à un état moteur satisfaisant, devient si étroite lorsque la maladie évolue, qu'il est alors impossible d'équilibrer correctement le traitement du malade. Alors, les patients parkinsoniens préfèrent généralement être dans un état « ON » même si des dyskinésies sont présentes, car leur mobilité leur permet une certaine autonomie. Cependant, les dyskinésies entraînent douleurs, impotence fonctionnelle et sociale majeure, et représentent donc une gêne importante pour le patient (Pecchevis et al., 2005).

Le défi thérapeutique actuel est donc de développer de nouveaux traitements n'aggravant pas les symptômes moteurs de la maladie, d'une part, et capables de retarder l'apparition des dyskinésies, d'autre part.

2.3.2. Effet anti-dyskinétique de l'amantadine

Actuellement, chez l'homme, le seul traitement disponible sur le marché et ayant démontré une efficacité anti-dyskinétique est l'amantadine. Ce médicament est un antagoniste faible des NMDAR. L'administration d'amantadine associée à la prise de L-DOPA montre un effet antidyskinétique de 6 à 12 mois après le début du traitement (Del Dotto et al., 2001). Une étude récente suggère que cet effet est vraisemblablement prolongé puisque l'arrêt du traitement par l'amantadine chez des patients dyskinétiques provoque des rebonds spectaculaires d'intensité des dyskinésies (Ory-Magne et al., 2014). Cependant, l'efficacité de l'amantadine n'est pas complète et des effets indésirables limitent son utilisation.

2.3.3. Thérapeutique préventive des dyskinésies

En termes de thérapeutique préventive, comme cela a déjà été signalé, la prise d'agonistes dopaminergiques en début de traitement permet de retarder l'apparition des dyskinésies par rapport à un traitement par la L-DOPA (Rascol et al., 2000, Bracco et al., 2004, Hauser, 2010). La raison de cette action préventive reste mal comprise. En tout état de cause, cet effet est modeste et transitoire et il est toujours nécessaire aujourd'hui de développer de nouvelles stratégies pour retarder l'apparition des dyskinésies.

2.3.4. Les traitements non dopaminergiques

Le criblage des voies non dopaminergiques laisse envisager l'identification d'un traitement capable d'agir sur les dyskinésies sans pour autant altérer l'effet antiparkinsonien. En plus de l'amantadine déjà citée, la clozapine, un neuroleptique atypique, le sarizotan, un agoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}), le lévétiracétam, un antiépileptique, et le safinamide, un IMAOB, entre autres, ont fait ou font l'objet d'études pour évaluer leur effet antidyskinétique (Manson et al., 2012). Cependant, ces médicaments ne sont pas utilisés en pratique courante ou n'ont pas encore d'autorisation de mise sur le marché.

V. Modèles expérimentaux des dyskinésies

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans l'induction des dyskinésies induites par la L-DOPA implique l'utilisation de modèles expérimentaux. Deux aspects sont alors à prendre en compte : la modélisation de la dénervation dopaminergique du système des ganglions de la base d'une part, et l'induction de mouvements anormaux par un traitement chronique par la L-DOPA d'autre part. Il existe de nombreux modèles animaux qui permettent d'étudier les différents aspects de la maladie de Parkinson ou encore des dyskinésies induites par la L-DOPA (Morin et al., 2014). En revanche, il n'existe aucun modèle animal qui développe spontanément une MP. Plus précisément, il n'existe pas de modèles expérimentaux permettant de reproduire la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques selon les mêmes mécanismes que dans la pathologie humaine. Cependant, il est communément admis que les dyskinésies sont secondaires à la stimulation dopaminergique du système des ganglions de la base déplété en dopamine. Nous pouvons donc considérer qu'un modèle d'étude des dyskinésies induites par la L-DOPA est possible dès lors que la dénervation dopaminergique peut être reproduite, quel que soit son mécanisme, et que des mouvements anormaux peuvent être observés lorsqu'un traitement dopaminergique est administré. Dans un souci de clarté, les mouvements anormaux et involontaires (AIM, abnormal involuntary movement) développés par les animaux et s'apparentant aux dyskinésies, seront appelés « dyskinésies ».

1. Vue d'ensemble des différents modèles animaux

Depuis la découverte des gènes impliqués dans les formes monogéniques de MP, des modèles transgéniques ont été développés chez la drosophile et la souris par mutation des gènes codant pour l' α -synucléine, la parkine, PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) et LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2).

Ces modèles sont capables de reproduire certains aspects spécifiques de la maladie, tels que l'accumulation d' α -synucléine et l'apparition de corps de Lewy, mais ne présentent généralement pas de phénotype moteur ni d'altération du système dopaminergique (Fernagut and Chesselet, 2004, Fleming et al., 2005). Ils sont donc plutôt utilisés pour étudier les mécanismes étiologiques de la maladie, ou le rôle des gènes considérés (Blesa et al., 2012). Il existe également un modèle de souris appelé « mitopark » qui a été conçu dans le but d'évaluer l'implication des dysfonctions mitochondriales au sein des neurones dopaminergiques dans l'apparition du phénotype parkinsonien. Ces souris présentent une diminution de l'innervation dopaminergique dans le striatum à partir de 12 semaines (Ekstrand and Galter, 2009).

Les adénovirus peuvent également être utilisés pour induire une MP. Par exemple, la surexpression de l' α -synucléine par injection d'un adénovirus permet l'induction progressive de la MP chez la souris (Decressac et al., 2012) ou chez le rat (Kirik et al., 2002, Lo Bianco et al., 2002).

Les modèles pharmacologiques transitoires consistent en l'injection de composés pharmacologiques tels que la réserpine ou des antagonistes de récepteurs de la dopamine, l'halopéridol par exemple. La réserpine provoque la déplétion des stocks de dopamine et les antagonistes des récepteurs de la dopamine induisent le blocage momentané de la transmission dopaminergique. Ces modèles d'études entraînent des phénotypes moteurs sévères de façon transitoire et sont donc utilisés dans la recherche de nouvelles thérapies pouvant traiter les symptômes de la maladie (Duty and Jenner, 2011).

Les modèles pesticides/herbicides permettent l'induction de la maladie par administration d'agents toxiques tels que le paraquat ou la roténone. Le paraquat est un herbicide dont la composition ressemble à celle du MPP⁺ (voir les modèles d'intoxication par le MPTP ci-dessous). Dans ces modèles, on peut observer l'accumulation d' α -synucléine et l'apparition de corps de Lewy. La roténone est un herbicide et un insecticide qui reproduit également ces deux aspects de la pathologie (Inden et al., 2011) et qui induit en plus, l'altération des systèmes dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et cholinergique (Hoglinger et al., 2003). On utilise généralement ces modèles dans le but de tester l'efficacité d'agents potentiellement neuroprotecteurs (Duty and Jenner, 2011, Blesa et al., 2012).

Enfin, les modèles neurotoxiques tels que les lésions à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) ou l'intoxication par le 1-Méthyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) sont les plus couramment utilisés et seront donc plus détaillés.

2. Modèles d'intoxication par le MPTP

2.1. Principe d'action et voies d'administration du MPTP

Le MPTP est un composé lipophile capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ce n'est qu'une fois cette barrière passée que le MPTP, non toxique par lui-même, peut être métabolisé par la MAOB en 1-méthyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridinium (MPDP⁺). Ce composé est très instable et devient spontanément, par une réaction de dismutation, du 1-méthyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺). C'est le MPP⁺, très toxique, qui est responsable de la mort cellulaire. La transformation du MPTP en MPP⁺ a lieu au niveau des cellules gliales. Le MPP⁺ est ensuite libéré dans l'espace extracellulaire puis importé dans les neurones dopaminergiques grâce à sa haute affinité pour le transporteur de la dopamine (DAT) situé à leur surface (Bezard et al., 1999). Cette affinité pour le DAT explique la relative sélectivité de la perte des neurones dopaminergiques. Une fois dans le neurone, le MPP⁺ s'accumule au niveau de la matrice mitochondriale et inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il s'en suit la formation de radicaux libres qui conduisent finalement à la mort de la cellule (**Figure 22**). Le MPTP produit donc une dégénérescence spécifique des neurones dopaminergiques par toxicité mitochondriale, un des mécanismes supposés de la mort de ces mêmes neurones chez les patients parkinsoniens (Parker et al., 2008).

Le MPTP peut être administré par voie intra-péritonéale (i.p) puisqu'il est capable de traverser la BHE. Les injections se font généralement de manière chronique chez le singe, mais l'intoxication peut être aiguë, subchronique ou chronique chez la souris. Il est moins utilisé chez le rat étant donné que ces derniers présentent une résistance au MPTP. Les syndromes parkinsoniens induits chez le rat, ne sont que transitoires et la dose de MPTP à administrer pour obtenir une dégénérescence dopaminergique significative provoque un taux de mortalité très élevé (Boyce et al., 1984, Chiueh et al., 1984).

Cependant, chez ces animaux, l'injection intracérébrale, ou l'administration intranasale de MPTP permet d'induire une déplétion neuronale au niveau de la SNc, et provoque des altérations motrices (Prediger et al., 2006). Les primates non-humains ; tels que le macaque, le marmoset ou le singe écureuil ; et les souris, sont donc les animaux les plus fréquemment utilisés pour l'intoxication par Le MPTP.

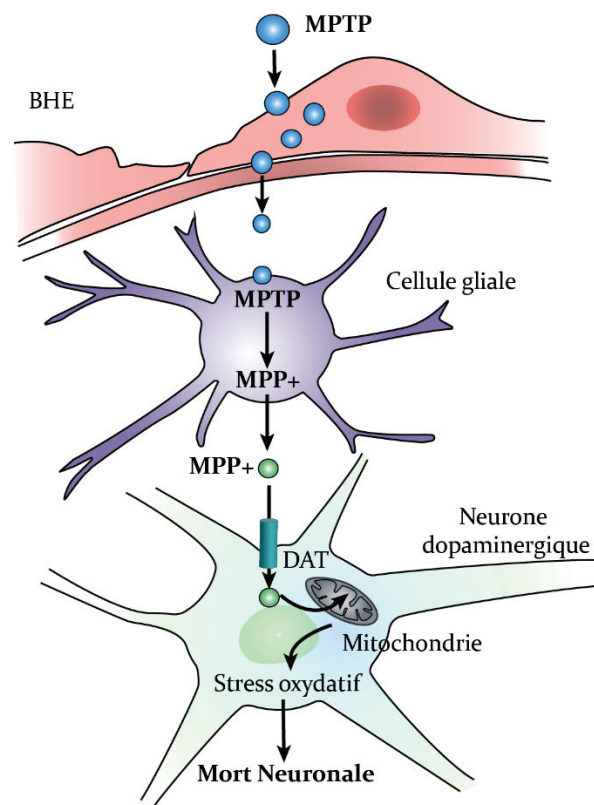


Figure 22. Principe d'action du MPTP

Le MPTP a la capacité de franchir la BHE. Une fois dans le cerveau, le MPTP est transformé en MPP⁺ au sein des cellules gliales. Le MPP⁺ est ensuite transporté au sein des neurones dopaminergiques via le DAT. Son accumulation au niveau de la mitochondrie inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et induit un stress oxydatif, responsable de la mort du neurone. Figure adapté de (Dauer and Przedborski, 2003).

2.2. Modèle du « Singe MPTP »

Chez le primate comme chez l'homme, le MPTP induit une dégénérescence des neurones dopaminergiques et reproduit des symptômes moteurs qui ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson (tremblement, akinésie) de manière irréversible (Agid and Blin, 1987). Comme cela est le cas dans la maladie de Parkinson, le MPTP induit une dégénérescence plus sévère des neurones dopaminergiques dans la SNc que dans la VTA (Seniuk et al., 1990, Muthane et al., 1994). Chez le primate âgé, on retrouve également l'altération du système sérotoninergique (Perez-Otano et al., 1991, Russ et al., 1991) et cholinergique (Karachi et al., 2010).

2.2.1. Protocole d'administration du MPTP chez le primate non-humain

Le MPTP peut être administré par voie intrapéritonéale (i.p), intraveineuse (i.v) ou sous-cutanée (s.c) pour induire une déplétion bilatérale, ou par infusion intra-carotide pour produire une dégénérescence unilatérale (Bankiewicz et al., 1986). Le protocole le plus utilisé reste l'intoxication chronique (de quelques jours à plusieurs mois) par voie i.p, i.v ou s.c de 1 à 2 mg/kg/j (Fox and Brotchie, 2010). Après 2 à 3 mois d'intoxication par le MPTP, la perte neuronale atteint 90% et reste stable. Un traitement plus court, de 3 jours par exemple, avec une dose de 1 mg/kg/j induit une déplétion de 60% et des altérations motrices mineures qui ne sont pas améliorées par la L-DOPA (Iravani et al., 2005). Avec un traitement de 2 à 3 semaines et une faible dose de MPTP (0.2 mg/kg/j) on observe une période sans symptômes durant laquelle la dégénérescence est entamée, mais les symptômes moteurs ne sont pas encore survenus. L'étude des mécanismes de compensation peut être réalisée durant ce laps de temps (Bezard et al., 2001b, Bezard and Fernagut, 2014). Il est important de noter que les singes présentent une grande variabilité interindividuelle en ce qui concerne la sensibilité au MPTP lorsque celui-ci est administré de manière systémique.

2.2.2. Symptômes induits par l'administration de MPTP chez le primate non-humain

En termes de symptômes moteurs, le singe présente toutes les caractéristiques retrouvées chez l'homme. La sévérité de ces symptômes dépend du mode de traitement mais également de l'âge du primate (Jakowec and Petzinger, 2004).

L'échelle d'évaluation des symptômes parkinsoniens utilisée pour le patient, l'UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale), a été adaptée pour évaluer les symptômes du primate intoxiqué par le MPTP (Imbert et al., 2000). Les primates parkinsoniens répondent très bien à la L-DOPA (Burns et al., 1983) et comme les patients, ils développent à terme, des dyskinésies dopa induites (Kostic et al., 1991). Ce modèle est donc aussi très utile pour étudier les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des dyskinésies ou pour tester de nouvelles thérapeutiques qui visent à contrôler ces mouvements anormaux (Blanchet et al., 2004). Le « singe MPTP » développe également des symptômes non moteurs tels que des troubles de l'attention (Pessiglione et al., 2004) ou des troubles du sommeil comme ceux observés chez les patients (Barraud et al., 2009).

2.2.3. Dyskinésies induites par la L-DOPA chez le « Singe MPTP »

Un traitement de deux jours par de faibles doses de L-DOPA (15 mg/kg/j), sans intoxication préalable par le MPTP, suffit à induire des dyskinésies chez le singe écureuil (Togasaki et al., 2001, Quik et al., 2002). Les raisons pour lesquelles ces singes développent des dyskinésies sans dénervation dopaminergique restent inconnues et posent la question de leur validité en tant que modèles de dyskinésies. Les marmosets intoxiqués par le MPTP ne développent de dyskinésies qu'après un traitement par la L-DOPA de 6 à 10 jours (Pearce et al., 1995). La L-DOPA induit chez ces singes des mouvements de type choréique et dystonique. Ils présentent également une importante hyperkinésie qui rend la distinction des mouvements choréiques et dystoniques quasiment impossible (Fox and Brotchie, 2010). Ces deux types de mouvements anormaux peuvent également être observés chez le macaque (Gregoire et al., 2011). Les dyskinésies du macaque, comme celles des patients, peuvent être différenciées selon la partie du corps impliquée. Il existe plusieurs échelles d'évaluation de ces mouvements (Fox et al., 2012). La sévérité des dyskinésies observées chez les « Singes MPTP » est corrélée à la dose de L-DOPA administrée, pour une dénervation équivalente (Kuoppamaki et al., 2007).

Pour résumer, le modèle de primate intoxiqué par le MPTP est très proche de l'homme en termes de déplétion dopaminergique et de symptômes parkinsoniens. Il est utilisé pour tester de nouvelles molécules thérapeutiques aussi bien dans le cadre de la maladie de Parkinson que dans celui des dyskinésies induites par la L-DOPA. Cependant l'utilisation de ce modèle pour des études moléculaires ou biochimiques n'est pas facilitée par la taille de l'animal, le coût de son élevage, les problèmes éthiques et son faible taux de reproduction annuelle comparé à la souris.

2.3. Modèle de souris intoxiquée par le MPTP

Ce modèle est surtout utilisé pour l'étude des mécanismes de mort neuronale impliqués dans la maladie de parkinson. La sensibilité au MPTP est très variable selon l'âge, le sexe et la souche de souris utilisée (Muthane et al., 1994).

2.3.1. Mode d'administration du MPTP chez la souris

Comme chez le primate, la déplétion dopaminergique induite par le MPTP dépend du mode d'administration mais également de la chronicité et de la dose utilisée (Przedborski and Vila, 2003). Il existe donc de multiples protocoles d'intoxication mais le plus courant reste l'injection i.p de façon aigue ou subchronique. L'intoxication aigue consiste à injecter quatre fois 20 mg/kg de MPTP en i.p avec 2 heures entre chaque injection. Ce traitement induit une déplétion striatale de 90%, et 70% de dégénérescence neuronale au sein de la SNc (Jackson-Lewis and Smeyne, 2005). Le traitement subchronique dure 5 jours durant lesquels les souris reçoivent 30 mg/kg/j de MPTP, et conduit à une déplétion striatale d'environ 50% et une dénervation de la SNc d'environ 40% (Perier et al., 2007). Il n'y a cependant peu ou pas de symptômes moteurs dans ce modèle. Le MPTP peut également être administré à faible dose et de façon continue via une pompe osmotique, dans le but d'induire une déplétion progressive (Fornai et al., 2005), ou encore à des doses subtoxiques, pour pouvoir étudier les mécanismes de compensations. Un autre modèle développé récemment est celui de l'intoxication chronique avec escalade de dose de MPTP qui permet une dégénérescence progressive des fibres dopaminergiques (Goldberg et al., 2011).

2.3.2. Symptômes moteurs induits par le MPTP chez la souris

Les symptômes moteurs induits par le MPTP chez la souris sont également très variables selon la souche utilisée. Ces variations peuvent être à l'origine du peu de reproductibilité des résultats observés dans ces modèles. Les symptômes n'apparaissent que lorsqu'au moins 80-90% du striatum est dénervé et que 60% des neurones dopaminergiques ont dégénéré. Les symptômes parkinsoniens de la souris lésée au MPTP sont beaucoup moins évidents que ceux observés chez le primate. Des tests moteurs permettent cependant de les évaluer, tels que le rotarod ou l'openfield (Sedelis et al., 2001, Hutter-Saunders et al., 2012), le test de suspension par la queue (Mori et al., 2005) ou encore les redressements libres ou assistés (Goldberg et al., 2011). La variabilité des symptômes et de la perte en neurones dopaminergiques n'en fait pas le meilleur modèle pour l'étude des dyskinésies.

3. Modèles de lésion à la 6-hydroxydopamine

Durant ma thèse, j'ai travaillé sur le modèle de « souris lésée à la 6-OHDA ». C'est pourquoi, je me concentrerai sur ce modèle dans cette partie, bien que la 6-OHDA puisse également être utilisée pour induire une dégénérescence dopaminergique chez le primate non-humain. La 6-OHDA est utilisée depuis plusieurs décennies pour induire une déplétion dopaminergique mais le modèle de « souris 6-OHDA » pour l'étude des dyskinésies n'est apparu que récemment, une fois que les dyskinésies des souris lésées ont été montrées comme étant similaires à celles observées chez le rat (Lundblad et al., 2004). Ce modèle a permis l'étude du rôle spécifique de certains gènes, cellules ou circuits dans l'apparition des dyskinésies.

3.1. Principe d'action de la 6-OHDA

La 6-OHDA est la neurotoxine par excellence pour les modèles rongeurs de la maladie de Parkinson. Contrairement au MPTP, la 6-OHDA doit être injectée par voie intracérébrale car elle ne franchit pas la BHE. Sa structure, très proche de celle de la dopamine, lui confère une grande affinité pour les transporteurs de catécholamines, dont le DAT. La toxine peut donc être transportée de manière spécifique à l'intérieur des neurones dopaminergiques et noradrénergiques (Luthman et al., 1989).

Afin d'obtenir une dégénérescence spécifique des neurones dopaminergiques, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, la désipramine, est co-administrée avec la 6-OHDA. Lorsque que l'injection est faite dans le striatum, la désipramine n'est pas nécessaire étant donné le peu de neurones noradrénergiques retrouvés dans cette structure (**Figure 23**).

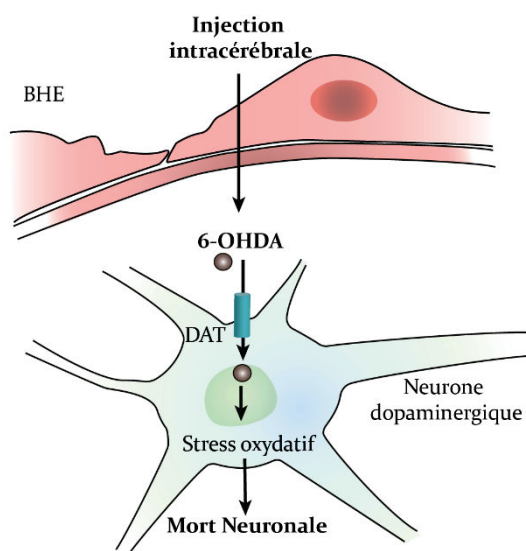


Figure 23. Principe d'action de la 6-OHDA

La 6-OHDA ne passe pas la BHE et doit être directement injectée dans la structure cérébrale d'intérêt. Elle est transportée par le DAT au sein des neurones dopaminergiques où elle conduit à un stress oxydatif puis à la mort du neurone. Figure adaptée de Dauer and Przedborski, 2003.

3.2. Sites d'injection de la 6-OHDA et dégénérescence nigro-striatale

Comme pour le MPTP, les altérations du système dopaminergique et les symptômes moteurs sont dépendant du type de lésion réalisée. La 6-OHDA peut être injectée, avec différentes doses, dans différentes régions le long de l'axe nigrostrié : dans le faisceau médian du télencéphale (MFB pour medial forebrain bundle), dans la SNc ou dans le striatum. L'injection de la toxine induit alors une déplétion dopaminergique dans le striatum ipsilatéral (Winkler et al., 2002). L'injection peut être effectuée de façon uni- ou bilatérale mais elle est le plus souvent unilatérale étant donné le fort taux de mortalité observé lors d'une injection bilatérale. Injectée dans la SNc ou dans le MFB, la 6-OHDA induit une dégénérescence très rapide (24 heures après l'injection) (Faull and Laverty, 1969, Jeon et al., 1995) tandis que l'injection intrastriatale nécessite d'attendre 3 à 4 semaines pour que la lésion soit complète (Sauer and Oertel, 1994, Przedborski et al., 1995).

Ainsi, de manière plus ou moins rapide, les rongeurs lésés à la 6-OHDA reproduisent une sévère dégénérescence nigro-striatale nécessaire à l'apparition des dyskinésies (Ilderberg et al., 2012).

Les premières études réalisées sur des souris lésées à la 6-OHDA ont rapidement permis de mettre en évidence un taux de mortalité élevé, suite à la chirurgie de ces animaux, particulièrement lorsque la lésion est effectuée dans le MFB (82%). L'injection intrastriatale de la toxine induit une mortalité moindre, qui reste tout de même aux alentours de 30% (Lundblad et al., 2004). Le taux de survie des animaux peut être amélioré avec certains soins post-opératoires, tels que l'injection, deux fois par jour, de glucose 5% par voie s.c ou de solution saline par voie i.p (Francardo et al., 2011).

3.3. Comportement rotationnel induit par l'injection de 6-OHDA chez le rongeur

La lésion du système dopaminergique induit un comportement rotationnel typique, controlatéral au site d'injection, après un traitement par la L-DOPA ou par des agonistes dopaminergiques et qui dépend du taux de dénervation (Przedborski et al., 1995). Ce comportement peut être quantifié, et est utilisé pour tester l'effet antiparkinsonien de certaines molécules. D'autres tests moteurs comme celui du « cylindre » peuvent donner une idée de la sévérité de la déplétion dopaminergique (Vandeputte et al., 2010). Dans ce modèle, les souris sont placées à l'intérieur d'un cylindre transparent pour y être observés. Les animaux « normaux », non lésés, se redressent en posant les deux pattes avant sur les parois du cylindre, ou en alternant la droite et la gauche de manière aléatoire. Chez les souris hémiparkinsoniennes, le nombre de fois où l'animal utilise la patte avant, controlatérale, pour se redresser, est diminué, et représente un témoin de la lésion dopaminergique. Ce comportement est partiellement réversible après un traitement par la L-DOPA. Chez ces rongeurs hémiparkinsoniens, le traitement chronique par la L-DOPA induit des mouvements anormaux associés aux dyskinésies, décrits ci-dessous (Deumens et al., 2002, Francardo et al., 2011).

3.3.1. Dyskinésies induites par la L-DOPA chez le rongeur lésé à la 6-OHDA

Un traitement chronique par la L-DOPA chez le rat lésé à la 6-OHDA, permet l'induction de mouvements dystoniques et hyperkinétiques. Ces mouvements sont observés au niveau des muscles axiaux et orofaciaux (Cenci et al., 1998, Andersson et al., 1999). Il est désormais admis que ces mouvements anormaux et involontaires peuvent être associés aux dyskinésies (Lundblad et al., 2002, Dekundy et al., 2007).

Une échelle, qui sera décrite par la suite, a alors été créée pour évaluer et quantifier ces dyskinésies. L'utilisation de souris lésées à la 6-OHDA comme modèle de dyskinésies a commencé il y a seulement 10 ans, lorsque des mouvements anormaux similaires à ceux du rat, ont pu être observés chez la souris (Lundblad et al., 2004).

Chez le rongeur, la sévérité des dyskinésies est largement dépendante du degré de dénervation striatale (Winkler et al., 2002, Paille et al., 2007, Nadjar et al., 2009). Il a en effet été montré qu'une même dose de L-DOPA induit des dyskinésies plus sévères chez le rat dont la lésion est totale, comparé à celui pour lequel la lésion est partielle (Winkler et al., 2002). De plus, les scores de mouvements anormaux sont plus élevés chez les animaux traités avec une forte dose de L-DOPA (25 mg/kg/j) comparé à ceux traités par des doses plus faibles (6 mg/kg/j). Ces résultats indiquent que la sévérité des dyskinésies dépend également de la dose de L-DOPA administrée (Lindgren et al., 2007).

Une augmentation de la sévérité des dyskinésies est observée entre les 1^{ers} et le 6^{ème} jour de traitement par une forte dose de L-DOPA tandis qu'il faut attendre la troisième semaine de traitement pour observer une augmentation de la sévérité des dyskinésies, lorsque que la dose de L-DOPA administrée est faible (Lindgren et al., 2007).

L'administration de faibles doses de L-DOPA induit une grande variabilité de sévérité des dyskinésies d'un animal à un autre, de la même manière qu'une grande variabilité de susceptibilité aux dyskinésies est observée chez l'homme (Lindgren et al., 2007). Ce modèle permet notamment de séparer les souris qui présentent des dyskinésies sévères de celles qui présentent des dyskinésies moins intenses, à dénervation supposée identique.

4. Evaluation des dyskinésies chez le rongeur

4.1. Description des sous-types de dyskinésies observés chez le rongeur

Chez le rongeur, on différencie 4 types de mouvements anormaux induits par la L-DOPA qui se distinguent aisément des mouvements naturels de l'animal (Cenci and Lundblad, 2007).

Les dyskinésies axiales sont représentées par une posture dystonique avec une torsion de la nuque et du haut du corps du côté controlatéral à la lésion. Les dyskinésies dites « limbic » ou dyskinésies de la patte sont des mouvements saccadés du membre antérieur controlatéral à la lésion et les dyskinésies orofaciales consistent en des mouvements anormaux de la mâchoire et à des saillies de la langue (**Figure 24**). Après une injection de L-DOPA, les animaux ont tendance à effectuer des « virages serrés » du côté controlatéral à la lésion qui sont généralement appelés « mouvements rotationnels », « rotation » ou encore « locomotion ». Les dyskinésies induites par la L-DOPA sont réversibles après l'administration d'amantadine, connue pour son effet bénéfique sur les dyskinésies chez l'homme (voir chapitre IV, 2.3.2. Effet antidyskinétique de l'amantadine) (Lundblad et al., 2002). Cet effet antidyskinétique dépend toutefois du type de dyskinésies observé. Par exemple, une injection d'amantadine permet une réduction des dyskinésies axiales, limbiques et orofaciales, mais n'a aucun effet sur la locomotion de l'animal (Lundblad et al., 2005). Il a également été montré que l'invalidation de certains gènes impliqués dans les dyskinésies (Ras-GRF1 par exemple) permet la réduction des scores de dyskinésies axiales, limbiques et orofaciales sans avoir d'effet sur la rotation de l'animal (Fasano et al., 2010). Le score de locomotion doit donc être distingué des trois autres types de mouvements anormaux qui sont réunis en un score appelé ALO (pour Axiale, Limbic et Orofaciale).

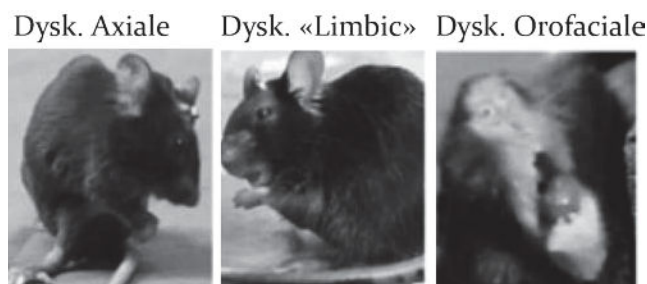


Figure 24. Illustration des dyskinésies axiales, limbiques et orofaciales chez la souris

Cette figure représente la posture dystonique caractéristique des dyskinésies axiales, le mouvement anormal du membre antérieur spécifique des dyskinésies « limbic » et la saillie de la langue typique des dyskinésies orofaciales. Figure adaptée de Francardo et al., 2011.

4.2. Cotation des dyskinésies chez le rongeur

Chacun des sous-types de dyskinésies décrit ci-dessus est quantifié sur une échelle de sévérité allant de 0 à 4 selon la fréquence d'observation du dit mouvement :

0 : le mouvement est absent

1 : le mouvement est occasionnel (moins de la moitié du temps d'observation)

2 : le mouvement est fréquent (plus de la moitié du temps d'observation)

3 : le mouvement est continu

4 : le mouvement est continu et non interrompu par un stimulus extérieur.

Cette évaluation se fait habituellement durant 2 heures après l'injection de L-DOPA et le pic de dyskinésies arrive généralement autour de 60 minutes. Chaque animal est observé de manière individuelle pendant 1 minute et ce, toutes les 20 minutes. Cette échelle de cotation est la seule à être validée pour l'évaluation des dyskinésies chez le rongeur hémiparkinsonien (Cenci and Lundblad, 2007).

En conclusion, si de nombreux modèles animaux reproduisent la dénervation dopaminergique qui existe dans la maladie de Parkinson, deux principaux modèles sont utilisés pour étudier les dyskinésies induites par la L-DOPA : le modèle de singe intoxiqué de manière chronique au MPTP, et le modèle de rongeur lésé par une injection striatale, unilatérale, de 6-OHDA. Le modèle de lésion par injection de 6-OHDA présente l'avantage de la reproductibilité de la déplétion. Par ailleurs, les avantages de ce modèle sont aussi en rapport avec l'espèce utilisée, qui permet des modifications génétiques et qui est adaptée à des études comparatives nécessitant un « grand nombre » d'animaux. Toutefois, ce modèle présente des différences majeures avec la pathologie humaine. En effet, la lésion n'affecte que les neurones dopaminergiques et la dégénérescence dopaminergique n'est ni progressive ni associée à la présence de corps de Lewy. Enfin, les modifications comportementales ne sont qu'en partie comparables avec la symptomatologie parkinsonienne.

VI. Physiopathologie des dyskinésies induites par la L-DOPA

La dégénérescence des fibres dopaminergiques de la substance noire compacte induit un défaut d'innervation dopaminergique du striatum. De nombreux mécanismes adaptatifs vont alors être mis en place dans le but de pallier à ce manque. Parmi eux, on observe des mécanismes de réorganisation structurale faisant intervenir des phénomènes de repousse axonale au niveau des terminaisons dopaminergiques restantes (Blanchard et al., 1996, Finkelstein et al., 2000, Song and Haber, 2000, Cho et al., 2002, Stanic et al., 2004), des modifications phénotypiques conduisant à une augmentation du nombre de neurones dopaminergiques striataux (Betarbet et al., 1997, Porritt et al., 2000, Tande et al., 2006, Darmopil et al., 2008, Espadas et al., 2012), ou encore une hyperinnervation sérotoninergique (Gaspar et al., 1993). Ces mécanismes finissent néanmoins par être dépassés par le processus pathologique comme le prouve l'apparition des symptômes qui rend alors le traitement nécessaire.

Après son administration périphérique, la L-DOPA est rapidement décarboxylée en dopamine par les quelques neurones dopaminergiques résiduels ou par les neurones sérotoninergiques. Le contrôle présynaptique de la libération et la clairance de la dopamine sont cependant altérés puisque les neurones sérotoninergiques n'expriment pas les autorécepteurs de la dopamine et ne sont pas capables de la stocker. L'élément présynaptique libère ainsi la dopamine de manière anarchique. Cette altération de la libération dopaminergique n'explique cependant pas totalement l'évolution de la maladie (Cenci and Lundblad, 2006).

Au niveau postsynaptique, la prise chronique de L-DOPA induit, une stimulation pulsatile des récepteurs de la dopamine. Cette stimulation dopaminergique pathologique induit des altérations aux niveaux fonctionnel et moléculaire. Comme nous le verrons dans ce chapitre, l'activité exacerbée de la voie directe des ganglions de la base a été la plus étudiée et a largement été associée aux dyskinésies (Aubert et al., 2005, Santini et al., 2007, Westin et al., 2007, Darmopil et al., 2009, Lindgren et al., 2009, Santini et al., 2009, Fieblinger et al., 2014) alors que la contribution de la voie indirecte semble être moindre (Gold et al., 2007).

De plus, les agonistes des D1R sont plus efficaces pour induire des dyskinésies, comparés aux agonistes des D2R (Calon et al., 1999, Rascol et al., 2001, Rascol et al., 2006) et l'inhibition pharmacologique ou l'invalidation génétique des D1R conduit à une prévention des dyskinésies (Westin et al., 2007, Darmopil et al., 2009). Pour ces raisons, je me concentrerai ici sur les altérations induites par la L-DOPA qui ont lieu au niveau des MSN-D1.

1. Hyper-activation de la voie directe induite par la L-DOPA

Dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence des projections nigro-striatales entraîne un défaut de dopamine au niveau du striatum et une dysfonction générale du système des ganglions de la base. D'après le modèle d'organisation de ce système, la dénervation dopaminergique induit une hyper-activation de la voie indirecte et une réduction de l'activité de la voie directe. Ainsi, les structures de sorties, le GPi et la SNr, sont hyperactives et l'inhibition des voies thalamo-corticales est renforcée (**Figure 25**). Ce modèle a notamment été confirmé par des études réalisées chez le singe qui montrent une augmentation de l'activité métabolique de la voie indirecte (Crossman et al., 1985, Schwartzman and Alexander, 1985, Mitchell et al., 1989, Bergman et al., 1994). D'autres études faites chez des patients parkinsoniens, ont également montré une réduction de l'activité des neurones du GPe et une augmentation de l'activité des neurones du NST et du GPi (Hutchison et al., 1994).

Le traitement par la L-DOPA permet de contrecarrer les effets de la dénervation sur le fonctionnement du circuit moteur. La dopamine apportée par le traitement permet de rétablir l'équilibre des voies directe et indirecte et, par conséquent, restaure une balance physiologique d'activation/inhibition des structures de sortie des ganglions de la base.

Cependant, à terme, la L-DOPA induit à nouveau un déséquilibre conduisant cette fois, à une hyper-activation de la voie directe et à une hyper-inhibition de la voie indirecte (Vidailhet et al., 1999, Obeso et al., 2000a, Obeso et al., 2000b). Les structures de sorties des ganglions de la base sont donc inhibées, et entraînent une hyper-activation pathologique du thalamus et du cortex moteur (**Figure 25**) (Boraud et al., 1998, Bezard et al., 2001a, Bezard et al., 2001c).

Des études électrophysiologiques ont confirmé l'implication de ce déséquilibre dans l'expression des dyskinésies en montrant une augmentation et une diminution de l'activité neuronale du GPe et des structures de sortie, respectivement (Merello et al., 1999, Lozano et al., 2000, Kliem et al., 2007).

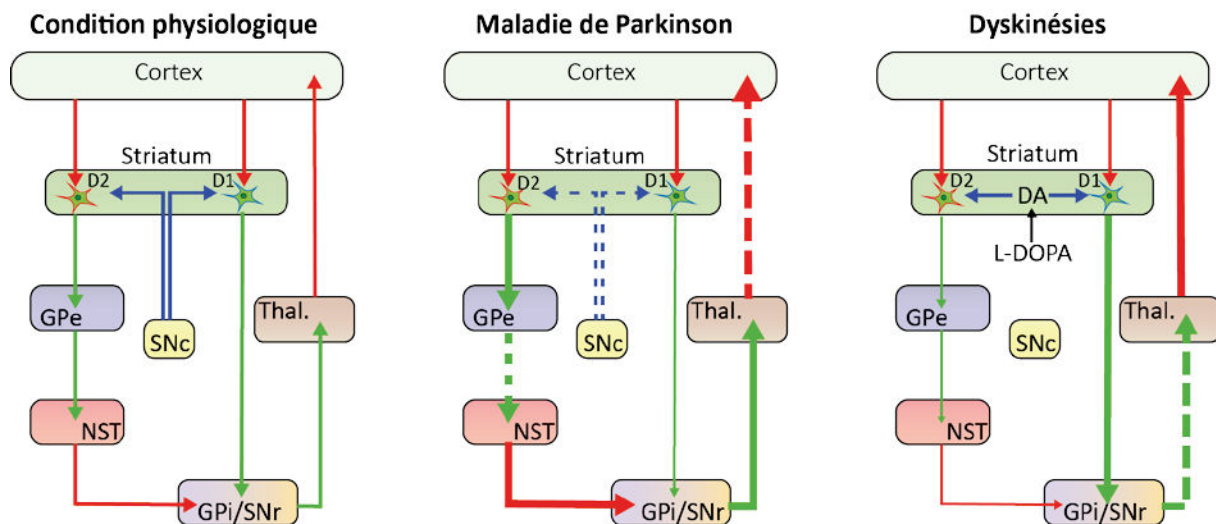


Figure 25. Altérations du circuit moteur dans la MP et dans le cadre des dyskinésies

Représentation du circuit moteur des ganglions de la base en condition physiologique et pathologique. La dégénérescence des terminaisons dopaminergiques (pointillés bleus), caractéristique de la maladie de Parkinson, induit une hyper-activation de la voie indirecte tandis que dans le cadre des dyskinésies, la voie directe qui est hyper-activée. L'épaisseur de flèche dépend de l'activité des différentes voies. La nature des projections est indiquée par des flèches de couleurs : glutamate (rouge), GABA (vert) et dopamine (bleu). Les flèches en pointillés représentent les levées d'inhibition ou d'activation. D1, MSN-D1. D2, MSN-D2. Thal., thalamus. GPe, globus pallidus externe. GPi, globus pallidus interne. NST, noyau sous-thalamique SNr, substance noire réticulée. SNc substance noire compacte. DA, dopamine.

Ce déséquilibre est vraisemblablement responsable des symptômes moteurs caractéristiques de la maladie. En effet, l'inhibition exacerbée de la voie thalamo-corticale (i.e. réduction de la facilitation du mouvement) peut aisément être associée à l'akinésie (i.e. défaut d'initiation du mouvement) observée chez les patients.

2. Plasticité aberrante associée aux dyskinésies

Comme cela a été décrit précédemment, l'interaction entre la signalisation dopaminergique et glutamatergique est essentielle à la plasticité de la synapse cortico-striatale. La perte des terminaisons dopaminergiques induit donc une altération de cette plasticité. Ainsi, alors que l'expression de LTP et de LTD est observée dans les deux populations de MSN striataux en condition physiologiques, ni la LTP ni la LTD n'ont pu être retrouvées sur des tranches cortico-striatales de rats lésé par la 6-OHDA (Centonze et al., 1999b, Calabresi et al., 2000c, Picconi et al., 2002, Picconi et al., 2003, Pisani et al., 2005, Pawlak and Kerr, 2008, Shen et al., 2008). L'altération de cette plasticité a également été retrouvée chez les patients parkinsoniens (Morgante et al., 2006).

Chez les patients, la prise répétée de L-DOPA est capable de restaurer la plasticité striatale uniquement chez ceux ne présentant pas de dyskinésies. En revanche, chez les patients dyskinétiques, une altération des phénomènes de plasticité synaptique est à nouveau observée (Morgante et al., 2006). Des études sur tranches de striatum de rats dyskinétiques ont confirmé l'association des dyskinésies avec une altération de la plasticité cortico-striatale (Picconi et al., 2003, Picconi et al., 2008a, Picconi et al., 2008b). En effet, les phénomènes de dépotentialisation pouvant suivre l'induction d'une LTP, ne sont pas retrouvés chez ces animaux (Picconi et al., 2008b). La dépotentialisation est un phénomène homéostatique important qui permet aux neurones de revenir à un niveau d'excitabilité pré-LTP. Ces altérations de la fonction synaptique conduisent alors à un stockage pathologique de l'information à transmettre. Cette plasticité aberrante peut conduire à une augmentation progressive de l'efficacité synaptique et pourrait ainsi expliquer l'hyper-activation de la voie directe observée chez les sujets dyskinétiques. Les dyskinésies peuvent ainsi être vues comme la résultante d'une forme aberrante de plasticité.

Les mécanismes impliqués dans ces altérations de la plasticité ne sont pas totalement élucidés mais une étude a cependant incriminé la voie de signalisation dépendante de la PKA. Chez les animaux sains, l'administration d'un agoniste des D1R et l'activation de la voie AMPc/PKA/DARPP-32 empêchent la dépotentialisation (Picconi et al., 2003). L'absence de dépotentialisation chez les animaux dyskinétiques peut donc être liée à des modifications de cette voie de signalisation.

3. Hypersensibilisation des récepteurs de la dopamine

Le comportement locomoteur asymétrique, induit par une stimulation dopaminergique, observé chez les animaux lésés de façon unilatérale, est expliqué par une dissymétrie de la sensibilité des récepteurs de la dopamine, entre le striatum intact et le striatum dénervé (Da Cunha et al., 2008). Cette hypersensibilité touche aussi bien les D1R que les D2R du striatum lésé (Arnt, 1985) mais les mécanismes y conduisant sont différents selon la population neuronale. L'augmentation de la sensibilité des D2R est due à une augmentation du nombre de récepteurs retrouvés à la membrane des neurones striato-pallidaux (Creese et al., 1977, Lee et al., 1978, Savasta et al., 1988, Chalon et al., 1999). En revanche, aucune surexpression des D1R n'a été observée au niveau du striatum lésé (Savasta et al., 1988, Herve et al., 1992).

L'hypersensibilité des D1R semble être le résultat de la mise en place de plusieurs mécanismes. Une augmentation du taux de la protéine $G_{\alpha}olf$ (Herve et al., 1993, Marcotte et al., 1994, Penit-Soria et al., 1997, Corvol et al., 2004, Alcacer et al., 2012), accompagnée de l'augmentation du couplage D1-R/ $G_{\alpha}olf$ (Geurts et al., 1999, Cai et al., 2002) ont été mise en évidence dans le striatum lésé. De plus, des altérations dans les mécanismes de désensibilisation et d'internalisation des D1R, favorisent le maintien des D1R au niveau de la membrane des MSN du striatum lésé (Bezard et al., 2005, Guigoni et al., 2007).

Ces différents mécanismes conduisent à un renforcement de l'efficacité des récepteurs D1 et donc à leur hypersensibilisation. Ainsi, dès la première prise, la L-DOPA va agir sur des récepteurs sensibilisés. Il en résulte une hyper-activation des voies de signalisation associées aux D1R, telles que les voies PKA dépendantes et la cascade des MAPK.

4. Hyper-activation de la voie D1/AMPC/PKA/DARPP-32/ERK

4.1. Implication de $G_{\alpha}olf$ dans le développement des dyskinésies

Une étude réalisée chez des souris hémiparkinsoniennes a montré que l'administration chronique de L-DOPA induit une surexpression de $G_{\alpha}olf$ dans le striatum lésé des animaux ayant développé des dyskinésies (Alcacer et al., 2012). D'une façon remarquable, les souris non dyskinétiques bien que sous traitement chronique par la L-DOPA, présentent un taux de $G_{\alpha}olf$ comparable à celui des souris contrôle. L'administration chronique de L-DOPA normalise donc le taux de $G_{\alpha}olf$ dans le striatum lésé des souris non dyskinétiques mais pas dans celui des souris dyskinétiques. De plus, le taux striatal de $G_{\alpha}olf$ est corrélé au score de dyskinésie laissant suggérer l'implication de cette protéine dans leur apparition (Alcacer et al., 2012). Cependant, le rôle de $G_{\alpha}olf$ doit être relativisé étant donné que la réduction de son expression de 50% ne diminue pas les dyskinésies. Même si d'autres mécanismes semblent donc être mis en jeu dans l'apparition des dyskinésies, cette augmentation de $G_{\alpha}olf$ pourrait participer au maintien des D1R dans un état hyper-sensibilisé et favoriserait ainsi l'hyper-phosphorylation de la DARPP-32.

4.2. Hyper-phosphorylation de la DARPP-32 associée aux dyskinésies

Comme décrit dans le chapitre III., la stimulation des D1R induit l'activation de la PKA et aboutit à la phosphorylation de DARPP-32 au niveau de la Thr34. Une administration aigüe de L-DOPA chez des animaux hémiparkinsoniens induit une augmentation de phospho-DARPP-32 dans le striatum déplété en dopamine. L'administration répétée de L-DOPA entraîne quant à elle, le maintien du taux élevé de phospho-DARPP-32 uniquement chez les animaux dyskinétiques. En accord avec ces observations, il existe une corrélation entre le taux de phosphorylation de la DARPP-32 et les dyskinésies (Picconi et al., 2003, Santini et al., 2007, Santini et al., 2010, Bonito-Oliva et al., 2011).

La phosphorylation de DARPP-32, suite à l'administration de L-DOPA, est observée dans les MSN-D1 (Santini et al., 2012). De plus, l'invalidation du gène codant pour DARPP-32 induit une diminution des dyskinésies (Santini et al., 2007, Westin et al., 2007). L'inhibition spécifique de l'expression de DARPP-32 dans les MSN-D1 permet une réduction des dyskinésies alors que l'inhibition spécifique des MSN-D2 n'a aucun effet sur les mouvements anormaux (Bateup et al., 2010). Une fois de plus, ces résultats suggèrent l'implication majeure de la voie directe dans le développement des dyskinésies.

4.3. Rôle de ERK dans les dyskinésies

L'implication de ERK dans le développement des dyskinésies a commencé à être étudiée après la mise évidence de l'augmentation du taux de phospho-ERK dans le striatum dénervé, suite à l'injection d'un agoniste des D1R (Gerfen et al., 2002). L'étude de ERK dans des modèles hémiparkinsoniens a montré une augmentation de sa phosphorylation au niveau des résidus Thr202 et Tyr204 induite par une administration aigue de L-DOPA (Girault, 2012b). La chronicité du traitement a pour effet de potentialiser cette augmentation (Pavon et al., 2006). Cette hyper-phosphorylation de ERK n'est retrouvée qu'au niveau des MSN-D1 et n'est pas dépendante des NMDAR (Gerfen et al., 2002, Santini et al., 2009). Ces résultats sont en accord avec l'implication majeure des D1R dans le développement des dyskinésies par rapport aux D2R.

Comme pour la DARPP-32, il existe une corrélation entre le taux de phospho-ERK et la sévérité des dyskinésies (Santini et al., 2007, Westin et al., 2007). Le maintien de l'augmentation de phospho-ERK suite au traitement chronique par la L-DOPA est spécifique des animaux dyskinétiques. La L-DOPA normalise donc le taux de phosphorylation de cette protéine chez les animaux non dyskinétiques. En accord avec ces observations, l'inhibition pharmacologique de ERK induit une réduction du score de dyskinésies (Santini et al., 2007, Lindgren et al., 2009). Finalement, toutes ces études s'accordent pour attribuer un rôle majeur à ERK dans les dyskinésies.

5. Altérations du signal glutamatergique associées aux dyskinésies

Comme nous venons de le voir, la signalisation dopaminergique est altérée à plusieurs niveaux en condition dyskinétique mais un nombre grandissant de travaux impliquent également un dysfonctionnement de la transmission glutamatergique. En effet, la dénervation et l'administration de L-DOPA conduit à une hyperactivité glutamatergique et à des altérations au niveau des récepteurs du glutamate (Gubellini et al., 2006, Morin et al., 2014). De plus, la protéine Ras-GFR1, de la voie des MAPK est impliquée dans les dyskinésies puisque son absence ou l'inhibition de son expression permettent une réduction des mouvements anormaux (Fasano et al., 2010).

5.1. Implication des AMPAR

Le rôle important du signal glutamatergique a été confirmé par des études montrant que le blocage des AMPAR permet une réduction des dyskinésies chez les singes intoxiqué au MPTP et chez le rat lésé à la 6-OHDA (Konitsiotis et al., 2000, Bibbiani et al., 2005, Kobylecki et al., 2010). De plus, chez le singe MPTP, l'administration d'un agoniste des AMPAR suffit à induire des dyskinésies et lorsque cet agoniste est associés à un traitement par la L-DOPA, le score de dyskinésies est aggravé (Konitsiotis et al., 2000). De plus, l'augmentation d'expression membranaire des AMPAR liée à la phosphorylation de la Ser845 de la sous-unité GluA1 est associée aux scores de dyskinésies chez le rongeur (Bibbiani et al., 2003, Santini et al., 2007) et chez le primate (**Figure 26**) (Santini et al., 2010, Silverdale et al., 2010).

5.2. Implication des NMDAR

Comme les AMPAR, les NMDAR sont impliqués dans le développement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson et dans l'induction des dyskinésies. L'effet anti-dyskinétique de l'amantadine, un antagoniste des NMDAR, confirme le rôle important de ces récepteurs dans le développement des dyskinésies (voir chapitre IV : 2.3.2. Effet anti-dyskinétique de l'amantadine). La sous-unité GluN2B semble particulièrement impliquée dans les dyskinésies (Dunah and Standaert, 2003, Hurley et al., 2005, Quintana et al., 2010). Ainsi, l'altération de la localisation synaptique des NMDAR contenant GluN2B est associée aux dyskinésies (**Figure 26**) (Fiorentini et al., 2006, Gardoni et al., 2006).

Enfin, des études de preuve de concept chez les patients atteints de la MP montrent que l'administration d'un antagoniste spécifique des NMDAR contenant GluN2B induit une réduction des dyskinésies (Nutt et al., 2008).

5.3. Implication des mGluR

Les récepteurs métabotropiques semblent également jouer un rôle dans le développement des dyskinésies. L'injection d'un antagoniste des mGluR5 réduit les dyskinésies et atténue les altérations intracellulaires induites par le traitement, comme l'augmentation de l'expression génique de la prodynorphine (Mela et al., 2007) ou de *FosB/ΔFosB* (Levandis et al., 2008) ou encore l'hyper-activation de ERK (Rylander et al., 2009). Des études réalisées chez les patients ou les singes lésés ont permis de montrer que les dyskinésies sont associées à une augmentation de la stimulation de mGluR5, ainsi qu'à l'augmentation de leur nombre au niveau de la synapse (**Figure 26**) (Samadi et al., 2008, Ouattara et al., 2011).

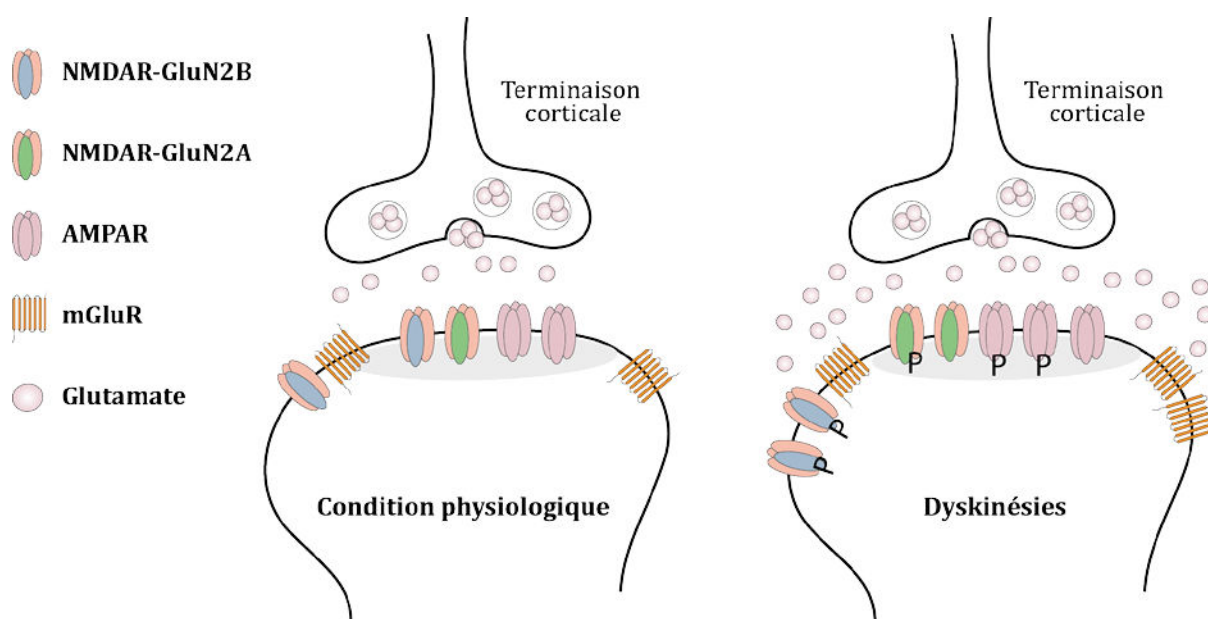


Figure 26. Implication des récepteurs du glutamate dans les dyskinésies

Localisation et densité des récepteurs du glutamate dans la synapse cortico-striatale, en condition physiologique et pathologique. Dans le cadre des dyskinésies, le nombre d'AMPA phosphorylés (P) est augmenté. De la même manière, une augmentation de la densité des mGluR, retrouvés au niveau extra-synaptique, est associée aux dyskinésies. La composition des NMDAR est également modifiée par le traitement chronique par la L-DOPA. Les phospho-NMDAR contenant la sous-unité GluN2A sont augmentés au niveau synaptique tandis que les phospho-NMDAR qui contiennent la sous-unité GluN2B sont plutôt retrouvés augmentés en dehors de la synapse. La libération de glutamate par les terminaisons corticales est également renforcée dans le cadre des dyskinésies. La zone grisée représente la densité postsynaptique. Le P illustre la phosphorylation.

6. Altérations du programme transcriptionnel associées aux dyskinésies

L'implication de l'hyper-phosphorylation de ERK dans le développement des dyskinésies a conduit à l'exploration de ses substrats nucléaires tels que MSK1 et les histones H3 dans le cadre de ces mouvements anormaux.

6.1. Implication de Phospho-MSK1 et phopsho-H3

L'hyper-phosphorylation de ERK observée chez les souris dyskinétiques, s'accompagne de l'augmentation de la phosphorylation de MSK1 (Santini et al., 2007). L'augmentation de la phosphorylation de MSK1 est retrouvée au niveau de son site ERK dépendant, Thr581, mais également au niveau de la Ser376, site d'autophosphorylation impliqué dans l'activité catalytique de la protéine (McCoy et al., 2005). Cette augmentation du taux de phospho-MSK1 est accompagnée d'une augmentation de la phosphorylation des histones H3 (Santini et al., 2007, Santini et al., 2009). L'invalidation génétique de MSK1 permet d'atténuer les dyskinésies et induit une réduction de la phosphorylation des histones H3 (Feyder et al., 2014). Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédant, la phosphorylation de MSK1 et des histones H3 module la transcription des gènes.

6.2. Expression de *FosB* associée aux dyskinésies

Une étude du transcriptome réalisée chez des rats lésés puis traités de manière chronique par la L-DOPA a permis d'identifier les gènes différentiellement exprimés selon que les rats ont développé des dyskinésies ou non. Cette étude montre que les dyskinésies sont accompagnées de la surexpression des gènes impliqués, entre autre, dans l'activité synaptique et du remodelage de la synapse (Konradi et al., 2004). D'autres études portant sur l'expression des gènes dans le cadre des dyskinésies ont été réalisées et la plupart s'accordent sur l'importance de l'expression de *FosB*.

Cette augmentation est spécifique des animaux dyskinétiques et à lieu principalement dans les MSN-D1 (Andersson et al., 1999, Francardo et al., 2011). Le niveau d'expression du gène est alors directement corrélé au score de dyskinésies (Pavon et al., 2006, Westin et al., 2007, Berton et al., 2009, Darmopil et al., 2009).

De plus, l'injection d'un oligonucléotide anti-sens empêchant l'expression de *FosB* induit une diminution drastique des dyskinésies (Yen et al., 1991, Perez-Otano et al., 1998, Andersson et al., 1999), tandis que la surexpression de Δ FosB spécifique des MSN, exacerbe les dyskinésies (Feyder et al., 2014). Enfin, une étude récente, réalisée chez le singe et le rat a montré que l'inactivation spécifique des neurones striataux exprimant FosB induit une réduction des dyskinésies. Cette étude permet ainsi d'établir un lien causal entre l'activité de ces neurones et les dyskinésies induite par la L-DOPA (Engeln et al., 2014).

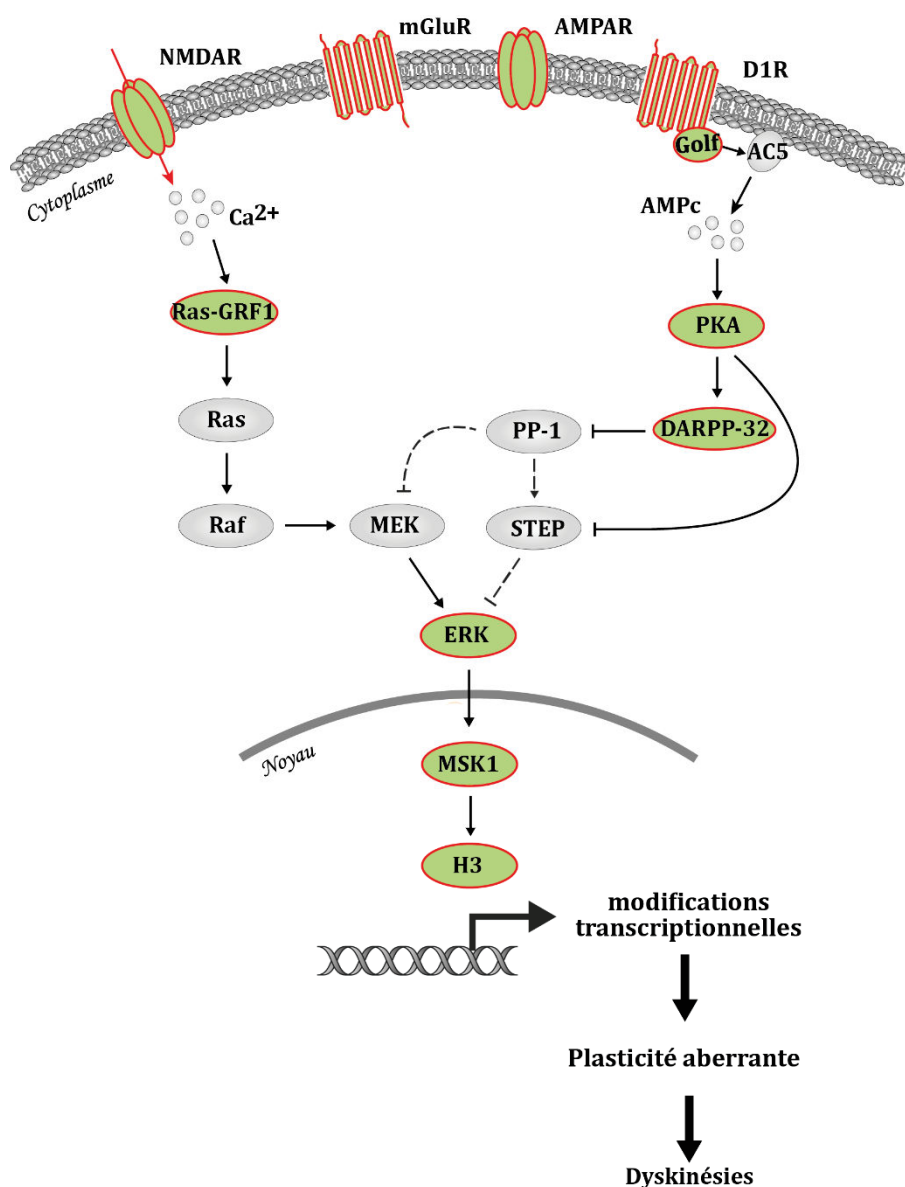


Figure 27. Altérations moléculaires associées aux dyskinésies

Les principales altérations moléculaires retrouvées au niveau des MSN-D1 et décrites dans cette partie sont schématisées ici. Les éléments figurés en vert sont ceux dont les altérations sont associées aux dyskinésies.

En conclusion, bien que les mécanismes d'apparition des dyskinésies ne soient pas totalement connus, la voie D1R/AMPC/PKA/DARPP-32, et l'induction de P-ERK qui en découle, semble jouer un rôle particulièrement important dans la physiopathologie des dyskinésies. L'altération de cette voie de signalisation aboutit finalement à des modifications du programme transcriptionnel, dont la plus connue et la plus documentée est l'augmentation de l'expression de FosB. Les IEG tels que FosB peuvent être impliqués dans des modifications à long terme. Ainsi, les altérations du programme transcriptionnel induites par la L-DOPA, pourraient participer à la mise en place et au maintien d'une plasticité aberrante potentiellement responsable du développement des dyskinésies. Sur la base de cette hypothèse qui est la nôtre, les gènes induits par la L-DOPA, dépendant de ERK et associés aux dyskinésies, représentent d'excellents candidats pour expliquer l'apparition de ces mouvements anormaux. C'est dans le but d'identifier ces candidats que nous avons réalisé une analyse du transcriptome, qui sera présentée par la suite sous forme d'article scientifique. L'un des candidats identifié par cette étude, la pentraxine neuronale Narp, a été au cœur de mon travail de thèse et le chapitre suivant lui sera consacré.

VII. Présentation générale de Narp

L'analyse du transcriptome effectuée dans le laboratoire a identifié Narp comme un potentiel candidat impliqué dans l'apparition des dyskinésies (voir l'article). Au vu de la littérature et des fonctions attribuées à cette protéine qui feront l'objet de cette section, Narp s'est par la suite révélé être un candidat de premier choix.

1. Narp et la famille des pentraxines neuronales

Les pentraxines sont des protéines solubles qui lient les lipides, initialement décrites comme intervenant dans l'immunité innée. Elles peuvent être classées en deux groupes : les pentraxines courtes, telles que le sérum amyloïde P et la protéine C réactive, et les pentraxines longues, telles que la pentraxine 3 et les pentraxines neuronales.

C'est en 1995 que la présence de pentraxines au niveau du cerveau est mise en évidence chez le rat, avec l'identification de la pentraxine neuronale 1, NP1 (Neuronal pentraxin 1 ou NPI) (Schlimgen et al., 1995). La même année, NP2 (Pentraxine neuronale 2, NP2 ou neuronal pentraxin II), un autre membre de cette famille, est identifié chez l'homme (Hsu and Perin, 1995). NP2 est codé par le gène *Nptx2*. Un an plus tard l'équipe de Paul Worley identifie un gène précoce induit par l'activité neuronale dont la séquence nucléotidique présente 94% de similarité avec celle de *Nptx2*, et dont la prédiction de séquence d'acide aminé indique une appartenance à la famille des pentraxines. Chez le rongeur, le gène *Nptx2* code pour la protéine Narp, Neuronal Activity-Regulated Pentraxin, qui est donc l'orthologue de NP2. Dans la suite du manuscrit, dans un souci de clarté, *Nptx2* désignera le gène qui code pour la protéine Narp. En 1997, un troisième membre de cette famille est identifié chez le rat et se distingue de NP1 et de Narp par la présence d'un domaine transmembranaire. Cette caractéristique lui vaudra le nom de NPR pour « Neuronal pentraxin receptor » (Dodds et al., 1997).

NPR est retrouvé dans les mêmes structures cérébrales que NP1 et Narp, suggérant une interaction entre les différents membres de cette famille. NPR forme des hétéromères avec NP1 et Narp et leurs affinités semblent dépendre de leur état de glycosylation. En effet, la forme glycosylée de NPR, qui prédomine dans le cerveau, peut être liée par NP1 mais n'est pas reconnue par Narp (Dodds et al., 1997, Kirkpatrick et al., 2000). Narp et NP1 forment des hexamères qui s'assemblent en macro-agrégats (Kirkpatrick et al., 2000, Xu et al., 2003). Contrairement à NPR qui est ancré à la membrane, NP1 et Narp peuvent être sécrétés.

2. Structure de Narp

Narp est une protéine composée de 416 acides aminés et dont le poids moléculaire varie de 46 à 58 kDa selon son état de glycosylation. L'étude de sa structure tertiaire montre un peptide signal de 16 acides aminés, suivi de deux domaines coiled-coil au niveau de l'extrémité N-terminale (terminaison amine), et un domaine pentraxine à l'extrémité C-terminale (terminaison carboxyle) (**Figure 28**). Narp contient trois sites de glycosylation et six sites de liaison au calcium (Tsui et al., 1996, Xu et al., 2003). Les cystéines présentes dans les domaines coiled-coil sont nécessaires à la multimérisation de la protéine et le domaine pentraxine est impliqué dans l'interaction avec d'autres partenaires, tels que les AMPAR, et dans les mécanismes de sécrétion de Narp (Xu et al., 2003).

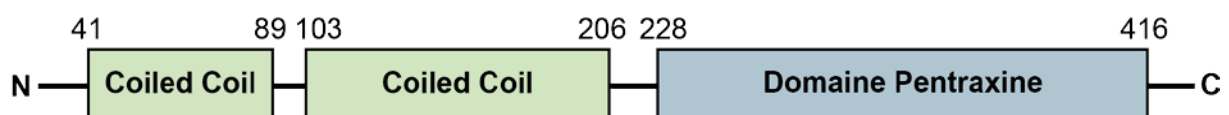


Figure 28. Structure de la protéine Narp

La protéine Narp est constituée de deux domaines coiled-coil et d'un domaine pentraxine. Les chiffres représentent la position des acides aminés correspondant au début et à la fin de chaque domaine. La séquence signal de 16 acides aminés située au niveau de la terminaison N-terminale n'est pas représentée sur ce schéma. N, terminaison amine. C, terminaison carboxyle.

Les domaines coiled-coil et le domaine pentraxine sont communs aux trois membres de la famille des pentraxines neuronales. Les structures de Narp, NP1 et NPR sont donc comparables, à l'exception du domaine transmembranaire, spécifique du récepteur.

3. Localisation subcellulaire, transport axonal et sécrétion de Narp

Dans le système nerveux, l'expression de Narp est particulièrement importante dans le cortex et l'hippocampe (Tsui et al., 1996, Reti et al., 2002a, Xu et al., 2003) et est également observée dans l'hypothalamus (Reti et al., 2002b, Reti et al., 2008), le noyau médian de l'habénula (Reti et al., 2002b), la VTA et le Nac (Lu et al., 2002). Dans le striatum, seule l'expression de *Nptx2* a été mise en évidence (Berke et al., 1998). Dans l'hippocampe, *Nptx2* ainsi que Narp sont retrouvés dans les corps cellulaires des neurones et au niveau des dendrites proximales (O'Brien et al., 1999, Reti et al., 2002a). En revanche, dans le cortex, la présence de Narp est restreinte aux corps cellulaires (Reti et al., 2002a). Ce marquage au niveau du soma est également retrouvé dans les noyaux supra-optique et para-ventriculaire de l'hypothalamus chez le rat (Reti et al., 2008).

De nombreuses études, réalisées pour la plupart sur des cultures primaires d'hippocampe, ont mis en évidence le transport axonal de Narp. D'abord, la co-localisation de Narp avec tau, un marqueur axonal, a été observée, ensuite, un changement de localisation subcellulaire de Narp a été montré suite au blocage du transport axonal par la colchicine (O'Brien et al., 1999, Reti et al., 2002a). En effet, le blocage pharmacologique du transport axonal entraîne une baisse d'expression de Narp dans les axones au profit d'une localisation accrue dans le soma où la protéine est faiblement exprimée en conditions physiologiques (Reti et al., 2002a). L'expression de Narp dans les corps cellulaires semble donc être transitoire. Enfin, Narp, exprimé par les neurones à vasopressine de l'hypothalamus, est retrouvé dans les terminaisons axonales de ces neurones, au niveau de glande pituitaire (Reti et al., 2008).

La fonctionnalité du signal de sécrétion a été confirmée suite à l'observation de la sécrétion de Narp par des cellules hétérologues (Tsui et al., 1996). De plus, Narp a été localisé en microscopie électronique dans des vésicules apparentées à des vésicules de sécrétion, au niveau des terminaisons axonales dans l'hippocampe, suggérant une libération vésiculaire de cette protéine. Toutefois, les vésicules dans lesquelles apparaît Narp n'ont pas été identifiées et les mécanismes précis de sa sécrétion restent à élucider.

Narp est présent au niveau pré- et postsynaptique dans des cultures primaires d'hippocampe (O'Brien 1999). Son accumulation au niveau des synapses semble être spécifique des synapses excitatrices et avoir lieu de façon préférentielle sur les neurones non épineux (O'Brien 1999). La nature de ces neurones a été précisée ultérieurement par la mise en évidence de l'enrichissement de Narp au niveau des synapses excitatrices des IN-PV. Narp provient des terminaisons présynaptiques qui contactent les IN-PV de l'hippocampe et son accumulation semble être dépendante de l'activité neuronale (Chang et al., 2010).

4. Régulation de Narp par l'activité neuronale

Comme son nom l'indique, l'expression de Narp est régulée par l'activité neuronale, contrairement à NP1 dont l'expression est constitutive. Ainsi, de nombreux protocoles permettant une augmentation d'activité des neurones, *in vivo*, via des stimulations électriques pro-convulsivantes (ECS, Electroconvulsive seizure) ou *in vitro*, par des protocoles d'induction de LTP, se sont montrés efficaces pour induire l'expression de Narp (Tsui et al., 1996, O'Brien et al., 1999, Reti and Baraban, 2000, Li et al., 2003). L'induction répétée d'ECS entraîne une augmentation de l'expression de *Nptx2* dès 30 minutes, qui dure jusqu'à 24 heures. Cette induction rapide, correspond au profil d'expression d'un gène immédiat précoce. De même, le taux protéique augmente dès 30 minutes mais reste élevé jusqu'à 48 heures (O'Brien et al., 1999, Reti and Baraban, 2000). Le maintien de l'expression protéique 24 heures après l'arrêt de l'augmentation de la transcription du gène suggère que Narp a une longue demi-vie pour une protéine codée par un IEG (Reti and Baraban, 2000).

Dans le cadre d'une activité synaptique basale, l'expression de *Nptx2* semble être dépendante du BDNF mais l'augmentation de son expression, dépendante de l'activité neuronale, semble reposer sur l'activation de la CaM et être indépendante du BDNF (Doyle et al., 2010). Ainsi, l'induction de l'expression de Narp à la suite de protocole de LTP ou d'une forme plus intense d'ECS est dépendante de l'activité des NMDAR (Tsui et al., 1996, Reti and Baraban, 2000). La présence au sein du promoteur du *Nptx2*, de séquences consensus de liaison à CREB et Zif268, deux facteurs de transcriptions activés lors de la LTP, pourrait expliquer cette augmentation transcriptionnelle du gène *Nptx2* (Tsui et al., 1996).

5. Fonctions de Narp

Au niveau des synapses excitatrices les AMPAR peuvent être clustérisés par des protéines situées soit dans le compartiment intracellulaire, soit dans la matrice extracellulaire. Les pentraxines font parties de celles qui sont plutôt retrouvées au niveau de la matrice (O'Brien et al., 1999, O'Brien et al., 2002). Une étude réalisée sur des cultures de cellules HEK transfectées avec Narp ou NP1 a montré la capacité de ces deux pentraxines à induire l'agrégation des AMPAR (Xu et al., 2003). Bien que les deux pentraxines soient impliquées dans cette agrégation, Narp est plus efficace que NP1. En effet, l'agrégation induite par Narp est plus importante que celle observée avec NP1. La co-expression de Narp et NP1 potentialise l'effet sur les AMPAR suggérant que Narp augmente l'efficacité de NP1 (**Figure 29**) (Xu et al., 2003).

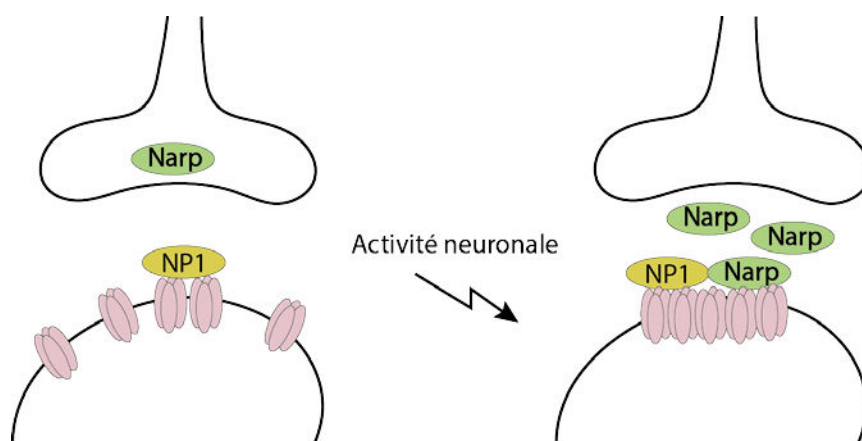


Figure 29. Modèle de la fonction de Narp et NP1 dans l'agrégation des AMPAR

En condition basale, NP1 permet l'agrégation des AMPAR. L'activité neuronale suivie de l'augmentation de l'expression de Narp et de sa sécrétion, permet la co-agrégation des AMPAR (rose). La capacité de Narp à agréger les AMPAR est supérieure à celle de NP1.

L'implication de Narp dans l'agrégation des AMPAR a été confirmée par des études réalisées sur des cultures primaires de neurones hippocampiques ou encore sur tranche d'hippocampe (O'Brien et al., 1999, Chang et al., 2010). L'effet de Narp sur l'agrégation des AMPAR laisse envisager une possible implication dans la modulation des mécanismes de plasticité synaptique. En effet, Narp s'avère être nécessaire à « l'ajustement » des synapses excitatrices des IN-PV et semble réguler leur fréquence de décharge spontanée (Chang et al., 2010). Dans l'hippocampe, les processus de LTD dépendant des mGluR du groupe 1 semblent faire intervenir NPR pour l'endocytose des AMPAR (Cho et al., 2008).

En résumé, Narp est enrichi au niveau des terminaisons présynaptiques excitatrices mais est également retrouvée au niveau de l'élément postsynaptique. Son expression est dépendante de l'activité neuronale. Narp forme ensuite des agrégats capables de recruter les AMPAR. L'ensemble des données qui viennent d'être décrites, suggèrent que Narp est impliqué dans la transmission du signal glutamatergique en modulant l'agrégation des AMPAR par NP1.

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le traitement de référence de la maladie de Parkinson est la prise chronique de L-DOPA. Cette thérapie conduit à terme à l'induction de mouvements anormaux appelés dyskinésies induites par la L-DOPA. Notre objectif général est de mieux comprendre les mécanismes d'apparition de ces dyskinésies qui restent encore mal compris.

Notre hypothèse est que l'induction d'une plasticité aberrante, du fait de modifications transcriptionnelles induites par la L-DOPA dans le striatum dénervé joue un rôle important dans l'induction des dyskinésies. La cascade de signalisation D1R/AMPC/PKA/DARPP-32/ERK a été montrée comme étant particulièrement impliquée dans le développement des dyskinésies dopa induites. Les gènes régulés par cette voie représentent donc de bons candidats pour expliquer l'apparition des dyskinésies.

A mon arrivée dans le laboratoire, une analyse du transcriptome dans le striatum, qui avait pour objectif l'identification de gènes candidats, venait d'être réalisée. Cette étude a permis d'identifier 5 gènes dérégulés par une injection de L-DOPA, contrôlés par ERK et associés aux dyskinésies. Parmi eux, Narp nous a semblé être un candidat particulièrement intéressant étant donné son implication dans l'agrégation des AMPAR et dans les mécanismes de plasticité synaptique.

Les objectifs de ma thèse étaient de **déterminer le rôle de Narp dans l'apparition des dyskinésies** et **d'étudier la régulation de son expression dans les neurones du striatum**. Les résultats obtenus sur le rôle de Narp dans les dyskinésies a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Neuroscience* et j'en résumerai les principaux résultats. Par ailleurs, j'ai obtenu d'autres résultats portant sur l'identification des mécanismes de régulation et de la localisation de Narp qui n'ont pas encore été publiés et qui feront l'objet d'une description plus détaillée.

MATERIEL & METHODES

MATERIEL & METHODES

Je décrirai dans cette partie les différentes techniques que j'ai été amené à utiliser durant ma thèse. Je reviendrai de façon très brève sur celles détaillées dans la partie « materials and methods » de l'article, et je décrirai de manière plus précise les autres.

Animaux

Les souris utilisées durant toute ma thèse étaient des C57Bl/6J sauvages ou des Narp-KO, âgés de 10 à 11 semaines. Les souris Narp-KO nous ont été fournies par Paul Worley (département de Neurosciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA) et ont été obtenues par recombinaison génétique du gène *Nptx2* comme décrit par Bjartmar (Bjartmar et al., 2006). Des croisements successifs (backcross > 10) ont été réalisés afin d'obtenir un fond génétique C57Bl/6J. Les Narp-KO utilisées pour les expériences ont été obtenus par croisement de souris hétérozygotes. Pour toutes les expériences avec les souris Narp-KO, les souris contrôles utilisées étaient des souris sauvages (WT) issues des mêmes portées. Ces souris ont été élevées à l'institut du fer à moulin selon un rythme jour/nuit de 12h, une température stable (22°C) et un accès à la nourriture et à l'eau ad libitum.

Lésion à la 6-OHDA

Pour reproduire une déplétion dopaminergique du striatum. Les souris ont été lésées par injection stéréotaxique de 6-hydroxydopamine (6-OHDA, Sigma-Aldrich, France). Les souris ont été anesthésiées par une injection de kétamine + pentobarbital ou par une anesthésie gazeuse à l'isoflurane. La solution de 6-OHDA (3mg/ml) a été diluée dans de l'acide ascorbique (0.2%), puis protégée de la lumière et conservée à 4°C jusqu'au moment de l'injection. Les souris ont reçu deux injections (2 x 2 µl) de 6-OHDA dans le striatum dorso-latéral droit aux coordonnées suivantes :

- Coordonnées du 1^{er} point d'injection : AP : +1.2 mm. L : +2.1 mm. DV : -3.2 mm
- Coordonnées du 2^{ème} point d'injection : AP : +0.6 mm. L : +2.4 mm. DV : -3.2 mm

Pour limiter les lésions du tissu au niveau du site d'injection, la toxine a été injectée à une vitesse de 0.25 µl/min à l'aide d'un pousse seringue et la canule a été laissée en place 4 minutes après l'injection afin de laisser la 6-OHDA diffuser. Après la chirurgie, pour éviter l'hypothermie, les souris ont été placées une nuit sur une plaque chauffante. Les animaux ont reçues deux injections de flunixin (4 mg/kg) par jours, durant deux jours après la chirurgie, comme analgésique.

Les soins post-opératoires ont consisté en une surveillance quotidienne du poids des animaux. Les souris ont reçu des injections de solution saline (10 µl/g de l'animal, deux fois par jour, i.p) et de glucose 5% (dilué dans du NaCl, 10 µl/g de l'animal, deux fois par jour, s.c) tant qu'elles n'avaient pas retrouvées 80% de leur poids initial (Francardo et al., 2011). Ce suivi a été fait durant 3 à 4 semaines après la chirurgie. Le taux de mortalité des animaux a été réduit grâce à l'optimisation des soins post-opératoires.

Injection des virus

Les adénovirus exprimant les différentes isoformes de *Nptx2* nous ont été fournis par le laboratoire de Matthew During (The Ohio State University Columbus, OH, USA). Nous avons utilisé un adénovirus exprimant Narp-DN13, une forme tronquée de Narp qui agit comme un dominant négatif en empêchant le transport axonal et la sécrétion de la protéine Narp endogène. Le mécanisme par lequel Narp-DN13 bloque la sécrétion de NARP n'est pas complètement élucidé aujourd'hui. Il semblerait que cet effet soit dû à l'interaction de Narp-DN13 avec la protéine endogène, qui empêche les modifications post-traductionnelles et son transport axonal (travaux en cours, laboratoire de Paul Worley). Comme contrôle, nous avons utilisé un adénovirus exprimant Narp-N, une autre forme tronquée de Narp, également dans sa partie terminale. Narp-N n'est pas capable d'être sécrété, mais ne modifie pas la sécrétion de Narp endogène. Comme second contrôle nous avons injecté un groupe de souris avec un adénovirus exprimant la GFP (AAV-eGFP). Les virus ont été injectés en même temps que la 6-OHDA, en conditions stéréotaxiques, dans le striatum droit des animaux, en un seul site d'injection dont les coordonnées sont les suivantes : AP : + 0.4 mm. L : + 2 mm. DV : - 3 mm.

Administration de la L-DOPA

La L-DOPA (Sigma-Aldrich, France) a systématiquement été administrée par voie i.p, en association avec la benserazide (12 mg/kg, Sigma-Aldrich, France), un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, afin de limiter sa dégradation périphérique. Pour le traitement aiguë, les souris ont reçu 20 mg/kg de L-DOPA avec ou sans traitement préalable (30 minutes avant) par le SL327 (50 mg/kg, Sigma-Aldrich, France) et ont été sacrifiées 30 minutes ou 3 heures après l'injection. Pour le traitement chronique nous avons procédé à une escalade de dose de L-DOPA selon le protocole suivant : 5 mg/kg/j pendant 5 jours, 10 mg/kg/j pour les 5 jours suivants et enfin, 20 mg/kg/j les 5 derniers jours de traitement. La sévérité des dyskinésies a été évaluée au début et à la fin de chaque dose de L-DOPA. Pour les expériences réalisées avec les souris Narp-KO, une dernière injection de L-DOPA a été administrée aux animaux avec la dose initiale, 5 mg/kg. Les souris ont été sacrifiées par décapitation 24 heures après la dernière injection de L-DOPA.

Administration de la cocaïne

Les souris ont été traitées par une injection de la cocaïne (20 mg/kg, 10 µl/g de souris en i.p., Cooper, France) et le sacrifice a été effectué par décapitation, pour les études de biochimie et pour l'extraction de l'ARN, ou par perfusion intracardiaque pour les études d'immunohistochimie, 1, 3 ou 6 heures après l'injection de cocaïne.

Evaluation des dyskinésies induite par la L-DOPA

La cotation des dyskinésies a été faite selon l'échelle d'évaluation mise en place par Lundblad (Lundblad et al., 2004) comme décrit dans la partie « 4.Evaluation des dyskinésies chez le rongeur » du chapitre V. Les souris ont chacune été placées dans un cylindre transparent en plexiglas, puis elles ont été observées 1 minute toutes les 20 minutes et ce, pendant les 2 heures qui ont suivi l'injection de L-DOPA. Ces cotations ont été réalisées en aveugle du génotype ou du type d'adénovirus injecté.

Prélèvement de micro-disques de striatum dorsal

Le groupe de souris sacrifié 30 minutes après l'injection aigüe de L-DOPA avec ou sans SL327, a été utilisé pour vérifier l'effet du SL327 sur la phosphorylation de ERK. Afin de préserver l'état phosphorylé des protéines, un protocole de sacrifice particulier a été utilisé. Immédiatement après la décapitation, la tête entière est plongée dans de l'azote liquide, durant 10 secondes, afin que la congélation des tissus soit la plus rapide possible. Pour le groupe de souris sacrifié à 3 h, le cerveau a été extrait de la boîte crânienne et plongé dans l'isopentane à -34°C pendant une minute, permettant là encore une congélation rapide des tissus. Les cerveaux ont ensuite été conservés à -80°C jusqu'au prélèvement des micro-disques. Les micro-disques ont été prélevés à partir de tranches épaisses (210 µm), réalisées au cryotome dans une chambre maintenue à -20°C. Les échantillons ont été conservés à -80°C jusqu'à l'extraction de l'ARN ou homogénéisation des protéines.

Les techniques d'extraction d'ARN, le protocole de qRT-PCR et celui du western blot sont détaillés dans l'article.

Préparation du tissu et fractionnement subcellulaire

La dissection du striatum entier a été effectuée immédiatement après la décapitation de l'animal. Les structures d'intérêt ont été prélevées rapidement et ont été maintenues à 4°C. Les striata de deux souris appartenant au même groupe expérimental ont été réunis afin d'avoir la quantité de matériel nécessaire au protocole de fractionnement subcellulaire. Les échantillons ont été conservés à -80°C jusqu'au moment de l'homogénéisation.

Afin d'étudier le taux d'expression de Narp dans les différentes fractions subcellulaires telle que la fraction synaptosomale, nous avons effectué un protocole de fractionnement cellulaire dont le principe est le suivant. Quatre striata entiers (environ 30 mg de tissus) ont été broyés puis homogénéisés dans 1ml de tampon de TEVP contenant 320 mM de sucrose. L'homogénat (**H**) a été centrifugé 10 minutes à 1000 g. Le culot (**P1**), contenant essentiellement les noyaux, a été repris dans du TEVP avant d'être conservé. Le surnageant (**S1**) qui contient le cytosol et les organites a été centrifugé 20 minutes à 10 000 g.

Le surnageant (**S2**), qui contient des restes de cytosol et d'organites, a été récupéré puis centrifugé 2 heures à 100 000 g. Le culot (**P2**), qui contient les membranes synaptosomales, a été resuspendu dans du TEVP contenant 35.6 mM de sucrose, puis a été laissé 30 minutes à 4°C afin de permettre la lyse de ces membranes. La centrifugation de S2 donne un surnageant **S3**, ultime fraction cytosolique, qui a été conservé en l'état et un culot **P3**, dans lequel se trouve les membranes des organites, qui a été resuspendu dans du TEVP. La centrifugation à 25 000 g pendant 20 minutes de **P2** donne le culot **LP1**, la fraction synaptosomale, qui a été reprise dans du TEVP avant d'être conservée. Le surnageant **LS1** a également été conservé et contient les vésicules synaptiques. Toutes ces étapes ont été effectuées dans la glace et les volumes de resuspension des culots étaient équivalents au volume de surnageant récupéré. Ce protocole a été adapté de celui utilisé par Hallett et est schématisé dans la **Figure 30** (Hallett et al., 2008).

Le tampon TEVP contient 10 mM de tris-HCl, de 5 mM de fluorure de sodium, 1 mM d'orthovanadate de sodium, 1 mM d'EDTA, 1 mM d'EGTA et 0, 35.6 ou 320 mM de sucrose. Le pH de la solution est ajusté à 7.4.

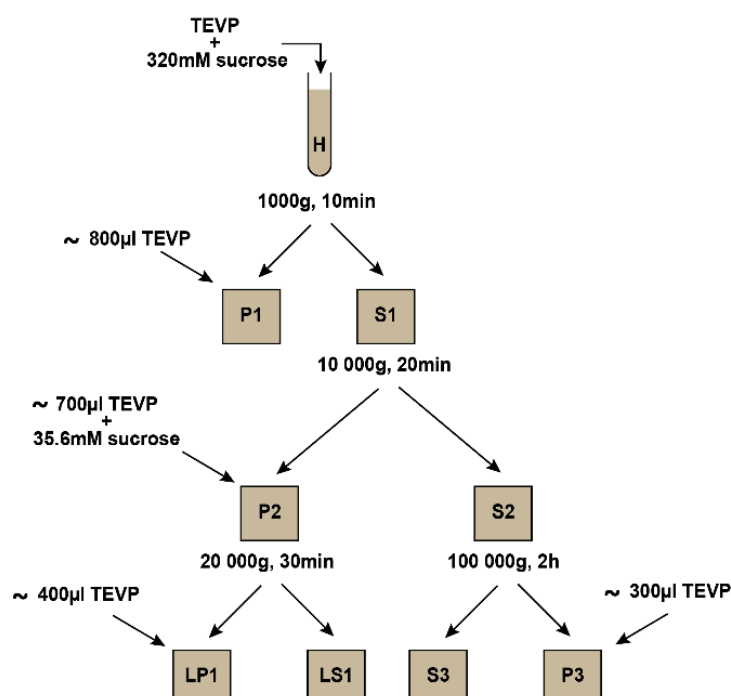


Figure 30. Protocole de fractionnement subcellulaire

Le protocole de fractionnement utilisé pour nos expériences est représenté ici, avec, en partant de l'homogénat (H), les différentes fractions obtenues par centrifugation.

Préparation du tissu et immunofluorescence

Une heure, 3h ou 6h après l'administration de cocaïne, les animaux ont été anesthésiés par une injection de pentobarbital (500 mg/kg, Ceva santé animale, France) puis la perfusion intracardiaque de paraformaldéhyde 4% (PFA) a été effectuée. Les cerveaux ont ensuite été post-fixés 12h à 4°C. Des coupes coronales de 30 µm ont été réalisées au vibratome puis ont été stockées à -20°C dans une solution de cryoprotection (30% d'éthylène glycol, 30% de glycérol et 0.1 M de PBS) jusqu'à utilisation.

Un protocole de « révélation des épitopes » (HIER, heat-induced epitope retrieval) a été appliqué sur les coupes de cerveaux lorsque nous voulions détecter Narp. Ce protocole consiste à incuber les coupes 30 minutes à 80°C dans du citrate de sodium (10 mM). Après avoir été rincées dans du PBS, les coupes ont été incubées 1 heure à température ambiante dans une solution de « perméabilisation / blocage » contenant : 1% de BSA (bovine serum albumine), 1% de sérum de cheval et 0.3% de triton x-100 dilué dans du PBS. Les coupes ont ensuite été incubées avec l'anticorps primaire sur la nuit, à 4°C.

Les coupes ont enfin été incubées 45 minutes avec l'anticorps secondaire couplé à un fluorochrome (alexa fluor), puis ont été montées entre lame et lamelle dans un milieu de montage contenant du DAPI. Les coupes ont été observées au microscope confocal.

Anticorps anti-Narp

Les anticorps anti-Narp utilisés pour ces études nous ont été fournis par Paul Worley. L'absence de Narp chez les souris Narp-KO et la spécificité de l'anticorps anti-Narp ont été confirmées par immunohistochimie (**Figure 31.A**) et par western blot (**Figure 31.B**).

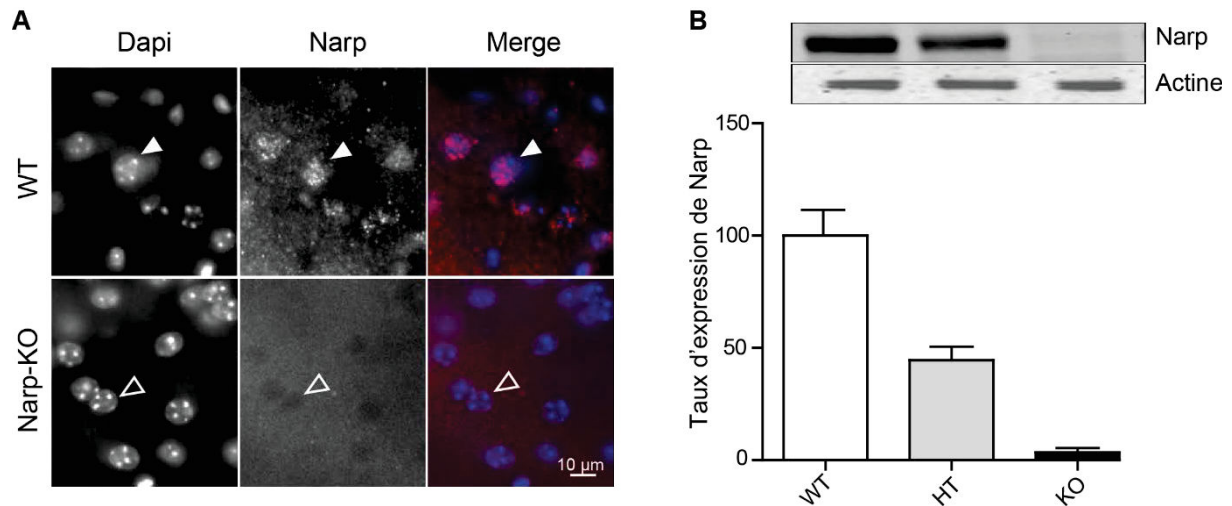


Figure 31. Contrôle de la spécificité de l'anticorps anti-Narp

A. Marquage immunohistochimique de Narp sur des coupes de striatum de souris WT (haut) et Narp-KO (bas). Les têtes de flèches pleines indiquent une cellule qui exprime Narp et les têtes de flèche vides montrent une cellule n'exprimant pas la protéine. **B.** Quantification de l'expression striatale de Narp, à partir d'immunoblot, chez des souris WT (blanc), HT (gris) ou Narp-KO (noir). HT, hétérozygote.

Résumé des protocoles expérimentaux

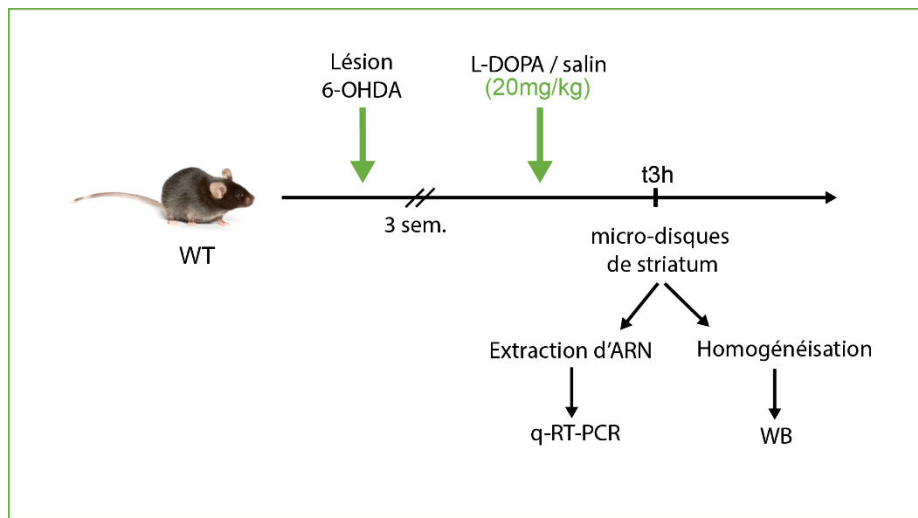


Figure 32. Protocole expérimental "L-DOPA aigu"

Des souris WT ont été lésées puis traitées par une injection aiguë de L-DOPA. Les animaux ont été sacrifiés par décapitation 3 heures après l'injection. Des micro-disques de striatum dorsal, lésé et non lésé, ont été récupérés dans le but d'étudier l'expression du gène *Nptx2* par qRT-PCR et l'expression de la protéine Narp, par western blot.

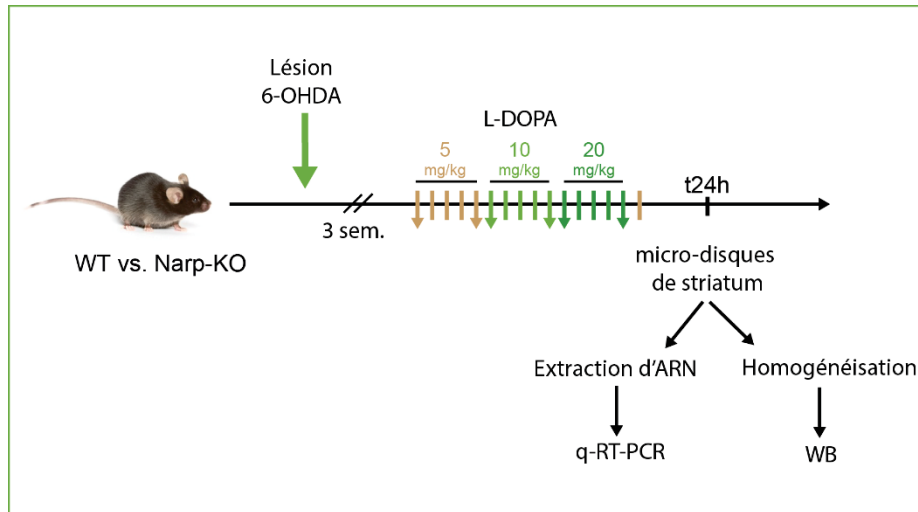


Figure 33. Protocole expérimental "L-DOPA chronique sur Narp-KO"

Des souris WT ou Narp-KO ont été lésées puis ont reçu un traitement chronique par L-DOPA. Les tirets ou flèches de différentes couleurs représentent les injections quotidiennes de L-DOPA, à la dose indiquée. Les dyskinésies ont été évaluées le premier et le dernier jour de chaque dose. Les jours de « cotation » sont représentés par les flèches. Les animaux ont été sacrifiés par décapitation 24 heures après la dernière injection. Des micro-disques de striatum dorsal, lésé et non lésé, ont été récupérés dans le but d'étudier l'expression du gène *Nptx2* par qRT-PCR et l'expression de la protéine Narp, par western blot (WB).

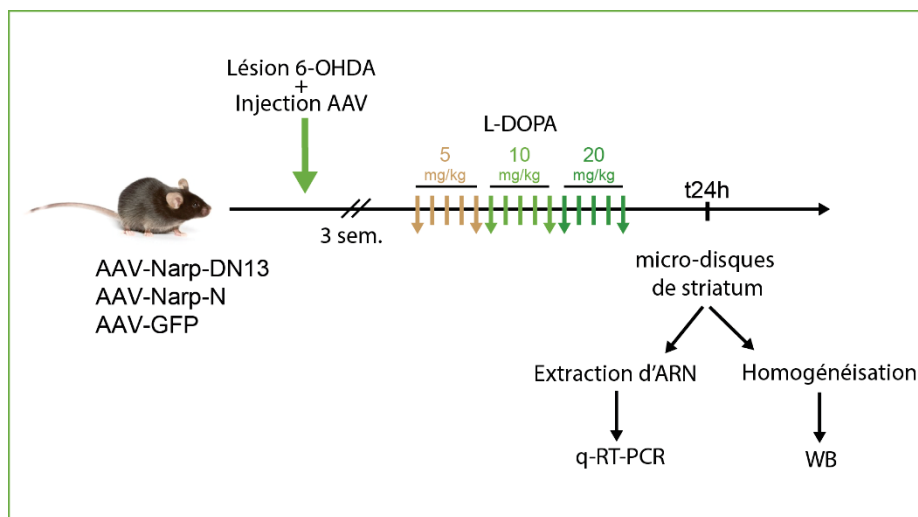


Figure 34. Protocole expérimental "L-DOPA chronique + AAV"

Des souris WT ont reçu en une injection intrastriatale, la 6-OHDA et un adénovirus. Elles ont ensuite été traitées de manière chronique par L-DOPA. Les tirets ou flèches de différentes couleurs représentent les injections quotidiennes de L-DOPA, à la dose indiquée. Les dyskinésies ont été évaluées le premier et le dernier jour de chaque dose. Les jours de « cotation » sont représentés par les flèches. Les animaux ont été sacrifiés par décapitation 24 heures après la dernière injection. Des micro-disques de striatum dorsal, lésé et non lésé, ont été récupérés dans le but d'étudier l'expression du gène *Nptx2* par qRT-PCR et l'expression de la protéine Narp, par western blot (WB).

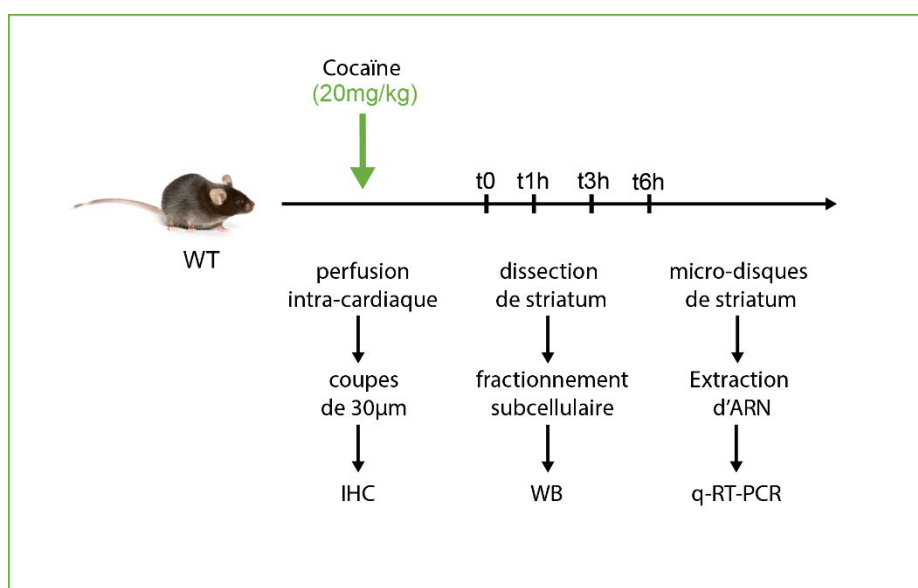


Figure 35. Protocole expérimental "administration aiguë de cocaïne"

Des souris WT ont reçu une injection aiguë de cocaïne et ont été sacrifiées aux différents temps indiqués. L'expression de Narp a été étudiée par immunohistochimie (IHC) ou par western blot (WB) après fractionnement cellulaire. L'expression de *Nptx2* a été étudiée, après extraction de l'ARN, par qRT-PCR.

RESULTATS

I. Rôle de Narp dans les dyskinésies induites par la L-DOPA

Résumé des résultats présentés dans l'article

Dans le but d'étudier l'effet de l'invalidation génétique de l'expression de Narp, nous avons lésé les terminaisons dopaminergiques striatales de souris WT et de souris Narp-KO par une injection de 6-OHDA. Les animaux lésés ont été traités par la L-DOPA selon un protocole d'escalade de dose (5, 10 et 20 mg/kg/j, 5 jours par dose). Nous avons ensuite comparé les scores de dyskinésies des deux groupes expérimentaux. Cette étude a mis en évidence une réduction significative du score de dyskinésie chez les Narp-KO. Ces résultats indiquent que Narp joue un rôle dans le développement des dyskinésies.

Afin d'étudier si cet effet est lié à la sécrétion de Narp dans le striatum, nous avons injecté, dans cette structure, en plus de la 6-OHDA, un adénovirus exprimant un dominant négatif de Narp (AAV-Narp-DN13) ou des adénovirus contrôles (AAV-Narp-N et AAV-eGFP) chez des souris WT. Un traitement chronique par la L-DOPA avec escalade de dose a été administré à ces souris et les scores de dyskinésies ont été évalués puis comparés entre les groupes. Les souris injectées avec l'AAV-NarpDN13 présentaient une diminution importante du score de dyskinésie par rapport à celui obtenu dans les deux groupes contrôles. La sécrétion de Narp, dans le striatum, semble donc jouer un rôle important dans les dyskinésies.

Gene Expression Analyses Identify Narp Contribution in the Development of L-DOPA-Induced Dyskinesia

Fanny Charbonnier-Beaupel,^{1,2,3,4*} Marion Malerbi,^{1,2,3,5,6*} Cristina Alcacer,^{1,5,6*}  Khadija Tahiri,^{1,2,3} Wassila Carpentier,⁷  Chuansong Wang,⁸ Matthew During,⁸ Desheng Xu,⁹ Paul F. Worley,⁹ Jean-Antoine Girault,^{1,5,6} Denis Hervé,^{1,5,6*} and Jean-Christophe Corvol^{1,2,3,10*}

¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France, ²Inserm, UMR-S 1127, ICM, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75013 Paris, France, ³CNRS, UMR 7225, 75013 Paris, France, ⁴Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Department of Pharmacy, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75013 Paris, France, ⁵Inserm UMR-S 839, 75005 Paris, France, ⁶Institut du Fer à Moulin, 75005 Paris, France, ⁷UPMC Univ Paris 06, Post genomic platform P3S, 75013 Paris, France, ⁸Departments of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, Neuroscience and Neurological Surgery, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210, ⁹Johns Hopkins University School of Medicine, Solomon H. Snyder Department of Neuroscience, Baltimore, Maryland 21205, and ¹⁰Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Inserm, Clinical Investigation Center, CIC-1422, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75013 Paris, France

In Parkinson's disease, long-term dopamine replacement therapy is complicated by the appearance of L-DOPA-induced dyskinesia (LID). One major hypothesis is that LID results from an aberrant transcriptional program in striatal neurons induced by L-DOPA and triggered by the activation of ERK. To identify these genes, we performed transcriptome analyses in the striatum in 6-hydroxydopamine-lesioned mice. A time course analysis (0–6 h after treatment with L-DOPA) identified an acute signature of 709 genes, among which genes involved in protein phosphatase activity were overrepresented, suggesting a negative feedback on ERK activation by L-DOPA. L-DOPA-dependent deregulation of 28 genes was blocked by pretreatment with SL327, an inhibitor of ERK activation, and 26 genes were found differentially expressed between highly and weakly dyskinetic animals after treatment with L-DOPA. The intersection list identified five genes: *FosB*, *Th*, *Nptx2*, *Neddl4l*, and *Ccrn4l*. *Nptx2* encodes neuronal pentraxin II (or neuronal activity-regulated pentraxin, Narp), which is involved in the clustering of glutamate receptors. We confirmed increased *Nptx2* expression after L-DOPA and its blockade by SL327 using quantitative RT-PCR in independent experiments. Using an escalating L-DOPA dose protocol, LID severity was decreased in Narp knock-out mice compared with their wild-type littermates or after overexpression of a dominant-negative form of Narp in the striatum. In conclusion, we have identified a molecular signature induced by L-DOPA in the dopamine-denervated striatum that is dependent on ERK and associated with LID. Here, we demonstrate the implication of one of these genes, *Nptx2*, in the development of LID.

Key words: L-DOPA-induced dyskinesia; Narp; Parkinson's disease; transcriptome

Introduction

In Parkinson's disease (PD), motor symptoms are mainly caused by degeneration of dopaminergic neurons from the substantia nigra pars compacta projecting to the dorsal striatum. Although

dopamine replacement therapy by L-DOPA remains the most widely used treatment of motor symptoms, it is complicated by the development of abnormal involuntary movements (AIMs) called L-DOPA-induced dyskinesia (LID; Duvoisin, 1974). Converging evidence suggests that LID results from aberrant neuroplasticity triggered by the repeated stimulation of "sensitized" dopamine receptors (Obeso et al., 2000; Jenner, 2008).

Dopamine controls long-term potentiation and depression (LTP and LTD) of corticostriatal synapses (Shen et al., 2008) in medium-sized spiny striatal neurons (MSNs), which express either D1 or D2 dopamine receptors (D1R or D2R, respectively; Gerfen et al., 1990). Corticostriatal plasticity is altered in animal models of PD and is rescued by chronic L-DOPA treatment (Calabresi et al., 2007; Kreitzer and Malenka, 2007). Dyskinetic animals selectively display a loss of LTP depotentiation after low-frequency stimulation of afferents, an effect resulting from D1R signaling sensitization (Picconi et al., 2003). D1R signaling is enhanced in the striatum after dopamine denervation in animal models and in patients with PD (Hervé et al., 1993; Corvol et al., 2004; Aubert et al., 2005; Westin et al., 2007; Santini, 2009a; Lebel et al., 2010; Rangel-Barajas et al., 2011; Alcacer et al., 2012). Phar-

Received Dec. 8, 2013; revised Nov. 1, 2014; accepted Nov. 5, 2014.

Author contributions: F.C.-B., M.M., C.A., J.-A.G., D.H., and J.-C.C. designed research; F.C.-B., M.M., C.A., K.T., W.C., C.W., M.D., D.X., D.H., and J.-C.C. performed research; P.F.W. contributed unpublished reagents/analytic tools; F.C.-B., M.M., K.T., and J.-C.C. analyzed data; F.C.-B., M.M., C.A., K.T., W.C., C.W., M.D., D.X., P.F.W., J.-A.G., D.H., and J.-C.C. wrote the paper.

The work was supported by the University Pierre and Marie Curie (UPMC), Inserm (Grant Inserm/DHOS 2008), the Fondation pour la Recherche Médicale, the Société française de pharmacologie et de thérapeutique, the Agence Nationale de la Recherche (Grant ANR09-MNPS-014), the Michael Stern Parkinson's Research Foundation, and the European Research Council. The research leading to these results has received funding from the program "Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06. P.W. was supported by National Institutes of Health Grant R01 NS039156. We thank the staff of the Institut du Fer à Moulin Imaging and animal facilities and the staff of the Plateforme post-genomique P3S facility at the Pitié-Salpêtrière Hospital. Analyses were performed using Biometric Research Branch ArrayTools developed by Dr. Richard Simon and BRB-ArrayTools Development Team.

The authors declare no competing financial interests.

*F.C.-B., M.M., C.A., D.H., and J.-C.C. contributed equally to this work.

Correspondence should be addressed to Dr. Jean-Christophe CORVOL, ICM, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. E-mail: jean-christophe.corvol@psl.aphp.fr.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.5231-13.2015

Copyright © 2015 the authors 0270-6474/15/350096-16\$15.00/0

macological blockade of D1R, or its genetic ablation, reduces the intensity of LID in animals (Westin et al., 2007; Darmopil et al., 2009). Stimulation of D1R and NMDA glutamate receptors can activate signaling cascades involving cAMP-dependent protein kinase (PKA), dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa (DARPP-32), and ERK in D1R-expressing MSNs (Valjent et al., 2005). In 6-OHDA-lesioned animals, administration of L-DOPA activates a D1R-dependent Ras-ERK signaling pathway (Gerfen et al., 2002; Westin et al., 2007) that is correlated with the intensity of LID (Schuster et al., 2008; Darmopil et al., 2009; Lindgren et al., 2009; Santini et al., 2009a; Santini et al., 2009b; Lebel et al., 2010; Santini et al., 2010; Francardo et al., 2011). LID is blocked or decreased by pharmacological or genetic inhibition of the ERK pathway (Santini et al., 2007; Fasano et al., 2010). However, the activation of ERK is intense after the first L-DOPA treatment but tends to fade with chronic treatments, even in dyskinetic animals (Santini et al., 2007; Ding et al., 2011). In contrast, the intensity of LID is increased or maintained by repetition of L-DOPA administrations (Lundblad et al., 2005). This suggests that the initial activation of ERK-dependent signaling cascades primes long-lasting changes in the striatal neuronal networks that maintain LID after prolonged treatment (Cenci et al., 2010). These changes could involve gene transcription, a major ERK target, as illustrated by the L-DOPA-induced expression of Δ FosB that contributes to LID development and maintenance (Andersson et al., 1999; Andersson et al., 2003; Berton et al., 2009; Cao et al., 2010). However, the early patterns of gene expression implicated in LID remain largely unknown. We hypothesized that very early ERK-dependent changes in gene expression play a key role in the later appearance of striatal dysfunction revealed by LID. We therefore investigated ERK-dependent gene expression changes induced by the first administration of L-DOPA and associated with the early development of abnormal involuntary movements in unilaterally 6-OHDA-lesioned mice. Using this strategy, we identified neuronal activity-regulated pentraxin (Narp) as an ERK-dependent gene induced by L-DOPA and showed a decrease of LID in Narp knock-out (KO) mice or after overexpression of the dominant-negative form of Narp in the striatum.

Materials and Methods

Animals

Eight-week-old C57BL/6J mice were maintained in a 12 h light/dark cycle in stable conditions of temperature (22°C) with access to food and water *ad libitum*. All experiments were conducted in accordance with the guidelines of the French Agriculture and Forestry Ministry for handling animals (Decree 87-848) and under the approval of the Direction Départementale de la Protection des Populations de Paris (Authorization C-75-828, License B75-05-22). Generation of Narp KO mice has been described previously (Bjartmar et al., 2006). Narp KO and wild-type (WT) control mice were obtained by breeding Narp heterozygotes. Both male and female WT and KO mice were used and their age was 10–11 weeks at the start of lesion.

6-OHDA lesions, AAV injections, and postoperative care

Mice were anesthetized with a mixture of xylazine (10 mg/ml) and pentobarbital (25 mg/ml; Centravet) and mounted in a digitalized stereotaxic frame (Stoelting) equipped with a mouse adaptor. 6-OHDA-HCl (3.0 mg/ml; Sigma-Aldrich) was dissolved in a solution containing 0.2 g/L ascorbic acid and 9 g/L NaCl. Mice were lesioned as described previously (Alcacer et al., 2012) by receiving two unilateral injections ($2 \times 2 \mu$ l) of 6-OHDA into the right striatum at the following coordinates according to the mouse brain atlas (Paxinos and Franklin, 2001): anteroposterior, +1.2 mm; lateral, +2.1 mm; dorsoventral, –3.2 mm; and anteroposterior, +0.6 mm; lateral, +2.4 mm; dorsoventral, –3.2 mm. A

Narp construct that acts as a dominant negative for WT Narp secretion (Narp-N13; Δ 345–416), as well as a Narp deletion construct that does not inhibit WT Narp secretion (Narp-N; Δ 191–410; O'Brien et al., 2002) were used to generate adeno-associated virus (AAV) expression constructs as described previously (During et al., 2003). For the AAV experiment, 6-OHDA (12 μ g/ μ l) and AAV (AAV-DN13: 3.5×10^{13} vg/ml; AAV-Narp-N: 2.2×10^{13} vg/ml; AAV-eGFP 3.34×10^{13} vg/ml) were injected into the right striatum (1 injection, 2 μ l) at the following coordinates according to the mouse brain atlas (Paxinos and Franklin, 2001): anteroposterior, +0.4 mm; lateral, +2 mm; dorsoventral, –3 mm. Each injection was performed with a 36-gauge, 50-mm-long stainless steel cannula connected to a syringe pump (MTI Corporation) by a polyethylene catheter, at a slow rate of 0.25 μ l/min to minimize tissue damage. After the injection, the cannula was left in place for additional 4 min before being slowly retracted. Mice were left on a warm plate for ~24 h after surgery to avoid hypothermia. To reduce suffering, mice received subcutaneous injections of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (flunixin meglumine, 4 mg/kg; Sigma-Aldrich) just after the surgery and twice daily for 2 d after surgery. Mice were allowed to recover for 4 weeks before behavioral evaluation and drug treatment. Dopaminergic depletion in the striatum was assessed by determining the striatal levels of tyrosine hydroxylase (TH) by immunoblotting.

Treatments

L-DOPA and the peripheral DOPA decarboxylase inhibitor benserazide hydrochloride (Sigma-Aldrich) were dissolved together in physiological saline solution (9 g/L NaCl). In the acute experiments, L-DOPA and benserazide hydrochloride were injected intraperitoneally at a dose of 20 and 12 mg/kg, respectively, in a volume of 10 ml/kg body weight. α -[amino[(4-aminophenyl)thio]methylene]-2-(trifluoromethyl)benzene-acetonitrile (SL327; Sigma-Aldrich) was dissolved in DMSO diluted twice in water (final concentration of DMSO, 50%) and injected intraperitoneally (50 mg/kg; 2 ml/kg) 30 min before injection of L-DOPA. Control mice received the same injection of diluted DMSO without SL327 (vehicle). In the subchronic experiment, mice were treated for 2 d with L-DOPA (20 mg/kg) and benserazide hydrochloride (12 mg/kg) or vehicle separated by a 24 h interval. Narp KO mice, WT littermates, and AAV-injected mice were treated chronically with L-DOPA and benserazide using an escalating dose protocol (5, 10, and 20 mg/kg L-DOPA, i.p., daily for 5 d for each dose, the benserazide dose remaining fixed at 12 mg/kg). Mice were killed by decapitation.

Behavioral tests

Cylinder test. The sensorimotor function deficit was evaluated in the cylinder test to estimate Parkinsonism in the various lesioned mice (Lundblad et al., 2002). Mice were placed one by one in glass cylinders and video recorded for 5 min without previous habituation to the glass cylinder. Once introduced into the cylinder, the mice showed an exploratory behavior reflected by rearing and forepaw contacts on the wall. The number of contacts with the right or left forepaw was counted (only contacts in which the animal supported its body weight on the paw with extended digits). The use of the impaired (left) forepaw was expressed as a percentage of the total number of contacts on the wall.

Abnormal involuntary movement. AIMs were assessed using a previously validated scale for scoring LID in mouse (Lundblad et al., 2004, 2005). Immediately after the L-DOPA administration, mice were placed in separate cages and abnormal movements were assessed for 1 min every 20 min over a period of 120 min. Abnormal movements, clearly distinct from natural stereotyped behaviors, were classified into four different subtypes: locomotive (tight contralateral turns), axial (contralateral dystonic posture of the neck and upper body), limb (jerky and fluttering movements of the limb contralateral to the side of the lesion), and orofacial (vacuous jaw movements and tongue protrusions) AIMs. Each subtype was scored on a severity scale from 0 to 4 where 0 = absent, 1 = occasional, 2 = frequent, 3 = continuous, and 4 = continuous and not interruptible by external stimuli. A composite axial, limb, and orofacial (ALO) dyskinesia score was obtained by the addition of scores for axial, limb, and orofacial AIMs. To identify the extreme behaviors in the subchronic experiment, highly and weakly dyskinetic mice were separated by

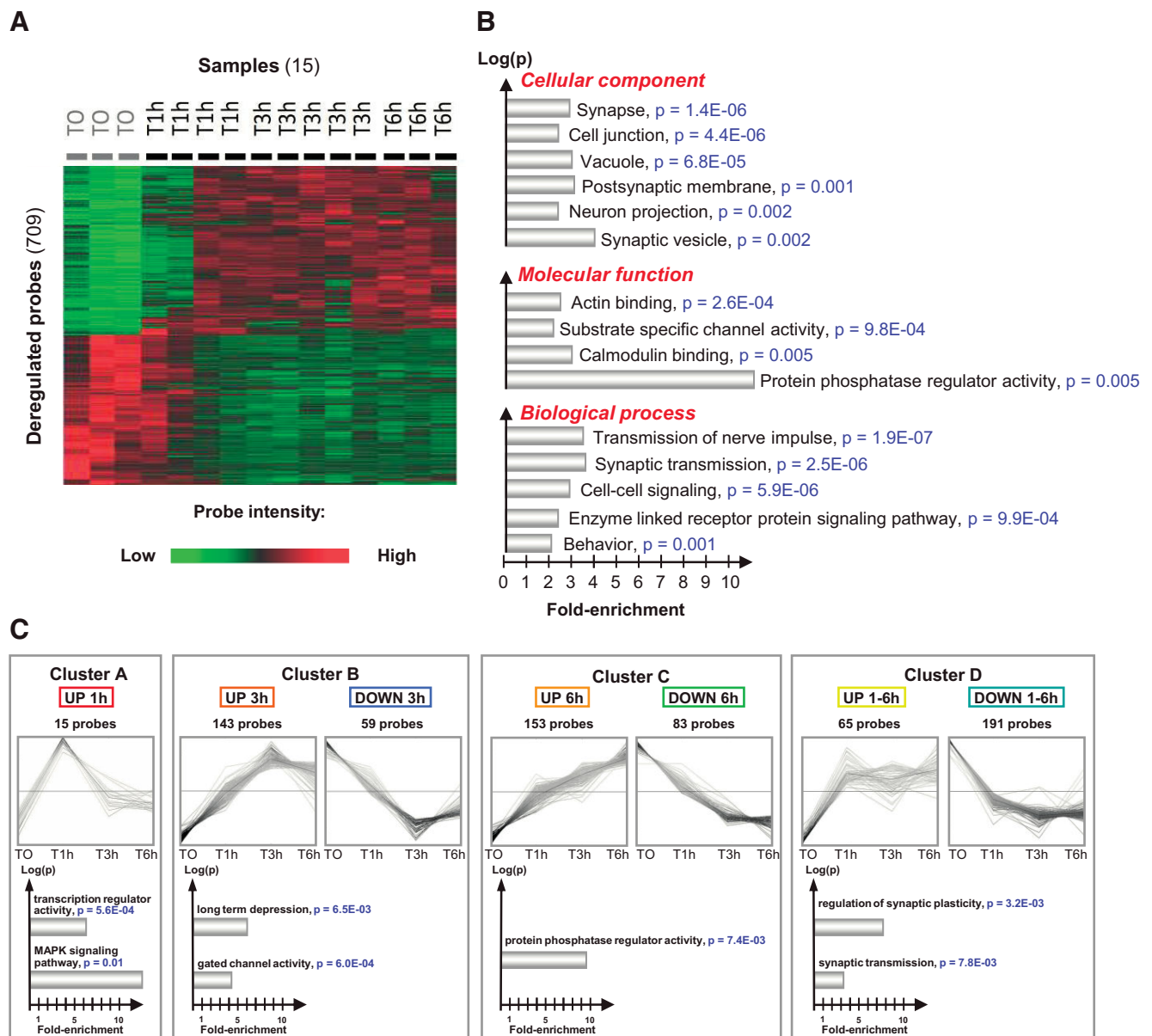


Figure 1. Gene expression signature in the 6-OHDA-denervated striatum after an acute L-DOPA administration. **A**, Hierarchical clustering (individual data) performed on the 709 probes significantly deregulated after an acute L-DOPA administration (fold change > 1.2 , $p < 0.01$, FDR < 0.1). Fifteen samples were analyzed in this experiment (T0, $n = 3$; T1h, $n = 4$; T3h, $n = 5$; T6h, $n = 3$). The clustering image was obtained using average dot product distance metric selection and average linkage clustering methods with Multi Experiment Viewer software. The green probes correspond to downregulated genes and red ones correspond to upregulated genes. **B**, Nonredundant gene ontology analysis (molecular functions, biological process, and cellular components) of the 709 probes list. The analysis was conducted using the functional annotation tool of the David Bioinformatics database. Gene ontology pathways with > 3 genes were considered significant if fold enrichment was > 2 -fold and the modified Fisher exact p -value was < 0.01 . **C**, Identification of four gene clusters corresponding to the different temporal expression profiles of the 709 probes. The name of genes in each cluster is specified in the Table 1. The data were obtained using an unbiased self-organizing tree algorithm (Pearson correlation in SOTA, Multi Experiment Viewer software). For each cluster, the top shows the time course during the L-DOPA challenge and the bottom shows the results of gene ontology analysis (performed as for **B**).

a quartile analysis based on ALO score. For the Narp KO mice experiment, assessments were performed in blind conditions by a rater ignoring the mouse genotype.

RNA processing

At the corresponding time points, mice were killed and the striata were dissected with a standardized frozen-based procedure to avoid RNA degradation. After decapitation and dissection, the brain of mice were rapidly frozen by immersion for 1 min in isopentane maintained at -30°C in dry ice. Coronal sections ($210\ \mu\text{m}$ thick) were cut with a cryostat and microdisks of striatum were dissected. The samples were stored at -80°C until RNA extraction processing. Total mRNA was extracted using the RNeasyMiniKit (Qiagen) according to the manufacturer's procedure

and further controlled for RNA quality (Bioanalyzer 2100; Agilent). Next, total mRNA was amplified, labeled (Illumina TotalPrep RNA Amplification Kit; Ambion), and hybridized on Illumina Mouse WG-6v3.0 bead chips ($> 43\ 000$ probes) at the P3S facility using Illumina's protocol. The Beadchips were scanned on an Illumina iScan with Illumina iScan image data acquisition software (www.illumina.com). To avoid batch effects, sample order processing was randomized. Biological replicate samples of 250 ng of total RNA were reverse transcribed at 25°C for 10 min, 37°C for 2 h, and 85°C for 5 min in a $20\ \mu\text{l}$ reaction buffer according to manufacturer's instructions. Quantification of mRNAs was performed by real-time RT-PCR using a Roche LightCycler LC480 sequence detection system. Oligonucleotide primer pairs were obtained from

Table 1. List of genes significantly deregulated after an acute challenge of L-DOPA

Cluster A	Cluster B						
Peaked 1 h (UP)	Peaked 3 h (UP)			Peaked 3 h (DOWN)			
Egr4	Per2	Nedd4l	Ppp2r2d	Caskin2	Erlin1	Tax1bp3	Vstm2a
Egr2	Slc32a1	Fkbp5	Pkp2	Atp2a2	D430042009Rik	C2cd4c	Fam113a
Per1	Vgf	Prosapip1	Ddit4l	Vti1b	Cdc42ep3	BC046404	Insc
Per1	Gas7	Cacna1 h	Abi2	A930005I04Rik	Ndufa8	Tmem141	Epha5
Npas4	Al464131	Ece1	Zfp280d	Ppapdc2	Eif4ebp2	Pgpep1	Fcgrt
Mfap3	Arpp21	Csmd3	Smug1	2700062C07Rik	Rit2	Chrm2	Sypl
Dusp1	Crym	Ntrk3	C8b	Ubxn6	Cacna2d3	Tax1bp3	Mela
Junb	Spry3	1110018G07Rik	Cinp	Wrb	Ccnyl1	Araf	Nfatc3
Arc	Syt4	Sbk1	Rerg	Sez6	Zcchc12	Hexb	Abca7
Fos	Vdac1	Car12	Zfp385b	Spag6	Foxp1	Ctsb	Pgpep1
FosB	Nrarp	Kcnd2	Itgb1bp1	Rab15	Nptx2	Rab8a	F11r
Dusp6	Doc2b	Gabarapl1	Kdm4b	Kcnab1	Gng7	Trappc1	Wwtr1
Frat2	Camk1g	Zeb1	Homer1	Ippk	Nit1	Vangl2	Eif6
Dusp6	Fam184b	Slc25a44	Vdac1	Mbp	Lmtk2	Vtn	Gns
Nab2	Gdnf	Dmkn	Fdps	Chat	Foxo1	Lpar4	Syt12
	Ppp3r1	Hpca	Ndufa5	Sc4 mol	Astn1	Tusc1	Fam125a
	Pard6a	Nsg2	Capn10	1810046J19Rik	Mpp6	Tpm2	Sp7
	Gnb5	Abi2	Gne	Tmem41b	Psmc3ip	Lpar4	Trib3
	Taf9b	Ido1	Zmynd8	Unc119b	Prpf18	Cmtm8	Fam3a
	Dgkb	Gabrb3	Ncor1	1110017D15Rik	Tiam2	41161	Tex261
	Gria2	Ajap1	Csrnp3	Sf3a1	Dmkn	9130019022Rik	Naprt1
	Kcnab1	Clic6	Zfhx3	Dcaf4	Nphp4	3632451006Rik	Slc2a6
	Shank3	Slc2a1	Pfkip	2610034M16Rik	Grid2	Apba2	2810474019Rik
	Nt5e	Dctn3	Reln	Kcnk1	Ifnar2	Ifnar2	Tmc6
	Per2	Agfg2	Dnajc2	Banf1	Egfl7	Egfl7	2210016L21Rik
	Fam132a	Atg16l1	Pde4dip	Tdrkh	Fam114a1	Fam114a1	Add3
	Tiam1	Mat2a	Pitpnm3	Slc22a17	Cdc42ep2	Cdc42ep2	Pdgfa
	Nt5e	Ubf1	4833424015Rik	Prkg2	Plekho2	Plekho2	Lor
	Gucy1a3	Tmem70	Rem2	Kdm5b	Gkap1	Gkap1	Rnf135
	Kcna5	Pptc7	Ccrn4l	Fem1b	Lgals8	Lgals8	
Cluster C							
Peaked 6 h (UP)				Peaked 6 h (DOWN)			
Lrrc1	Znrf1	Ppp1cc	Rgs14	Sfxn3	Sncb	Nav1	Cln6
Unc13c	Zfp930	Cas21	Rundc3b	Cyld	Aspscr1	Plekha2	Acta2
Ino80e	Nsg2	Sh3bgrl3	Ylpm1	Rhobtb2	Tpd52	Psap	Serac1
Mfsd2a	Slmap	Hs6st2	Slc2a13	Chst11	Hdac7	Vamp1	Rfc2
Pdzd2	H2afx	C1galt1c1	Tac1	1110057K04Rik	Triobp	Metap1d	Adck4
Syne1	Ecel1	Vldlr	Slc10a4	Tmem199	Tmem141	Skap1	BC017647
Rap1gap	Ppp2r2a	Ppp2r2c	Penk	Grb10	Aifm2	Nol3	Pld4
Th	Dazl	Krt10	Srm	Tle1	Ptprd	Nos1ap	Tmed10
Clip4	Vldlr	Sorcs2	Eps15l1	Rhobtb2	Ldb2	Ptbp1	Ccs
Pcsk2	Musk	Arg2	Ptk2b	Crtc1	Reep3	Tcf4	Ednrb
Gpr158	Lypd1	Gpd1	Ubl3	Dab1	Rab3d	Wipf1	2310003H01Rik
Lingo3	Adra2c	Epb4.9	Mterfd3	Ets2	Tmem106c	Npm3	Sepn1
Spock3	Myo5b	Amigo2	Rhbdl3	Bahd1	Tmc6	Klf6	Psap
Trnp1	Mbnl2	4933424B01Rik	Slc25a14	Wdr37	Ptprd	Nol3	Kcna6
Smpd3	1110003E01Rik	Abi1	Sdr39u1	Cacnb2	Cmtm4	Vat1	Hcls1
Onecut2	Cxx1c	Rasgrp1	Vldlr	Mbnl2	Alpl	Abhd14b	Kcne1l
Cyp2c44	Gpr158	Ddost	Strn	Mdga2	Golm4	Fam189a1	Fam126a
Rarb	C030019I05Rik	Lrrtm3	Slc2a13	Pcdhgb4	Fah	Tnfaip1	Fam105b
Dlg2	Jph3	Sub1	Fnip1	Kdm3a	Glb1	Ptbp1	Btdb3
Arpp19	Rilp	Ccng2	Ncbp1	Spink8	Pinx1	Gpd2	Dcakd
Ppp1r2	Dgki	Trpc3	Ndufs4	Fbl1l	1700084C01Rik	Fchsd1	Gm4671
Gdf10	Tmcc2	Pkia	Dixdc1	Rilpl1	Slc6a7	Padi2	
Trerf1	Mxd1	Vat1l	Zfp758	Ube3c	Sox9	Skp2	
Ppp4r4	Dlk1	Coch	Zfp39	Tmem49	Slc38a2	Nol3	
Ramp1	Gps1	Wdr17	Mtf2	Cyp2a5	Prkd3	Nasp	
Mapkap1	Pcsk2	Scrn1	B3gal5	Pfn2	Npm3-ps1	Opalin	
E130309F12Rik	Scg5	Zfp523	Aplp1	Myo1b	Gna13	Nav1	
Dbp	Gm5868	Car12	Lyar	Tbp	Ctnnbip1	Pcyt2	
ItpkA	Ctxn1	Ufsp1	Ttyh1	Ppp2r5e	Wnt7b	Parm1	
Pcsk2	Epor	Kars	Sipa1l3		Ptgis	Mical1	
Cbr3	Upb1	Socs5	Kdm3a		Sprb	Mobkl2a	

(Tabel Continues)

Table 1. Continued

Cluster D							
UP 1–6 h			DOWN 1–6 h				
Nomo1	Ppp1r1b	Klf16	Gm10762	Cldn5	Ctsz	Igf1bp2	Lix1
Dgat2	Tsen2	Mrps21	Dennd1c	Ctsc	Dlgap1	Gnas	Cotl1
Ttc17	Hnmp1	Zfp281	Fam38b	Map3k1	Zeb2	Slc29a3	Fam81a
Ppp1r13b	Rundc3a	Ccbl1	Satb1	Stxbp1	Syn1	Vamp1	Myo9b
Oaz2-ps	Inpp5f	Plk2	Triobp	Cib2	Il18bp	Il4i1	Fadd
Fstl4	2010011120Rik	Atxn1	Slc22a18	Fcgrt	Tcirg1	Chrna4	Tmem63b
Klf9	Rpap2	Ngf	Laptm5	Klhl6	Fes	Eif4g2	Tnr
Arl3	Scn4b	Tspan3	Mmp14	Cnih3	1700019N12Rik	Chchd8	Naglu
Bai2	Hras1	Agpat1	Cdkn1c	Pvalb	Gstm2	Chac1	2210012G02Rik
Sec14l1	Rpusd1	Sap130	Rab13	Tnfrsf19	Mitf	Axl	Cebpg
Gapdh	C2cd2l	Romo1	Rel1	Rassf5	Rapgef1	Sh3pxd2b	Ncf4
Hbegf	Ppp1r1b	Amz2	Kcnc4	Bicc1	Ptprz1	Lasp1	Lamp2
Scube3	D2Wsu81e	Abcb8	2210411K11Rik	Sobp	Gabra3	Pqlc2	Vps13a
Cap1	Fam196b	Rbak	Ptplad2	Prickle1	Plek	Iqgap1	Robo2
Gpc3	Coro2b	Palm	Klhl6	Iqgap1	Lag3	Slamf9	9030612E09Rik
Ubqln4	Cox5b	Zfp704	Slc24a6	Hexa	Bbc3	Tirap	Aggf1
Sec14l1	Meis2	Siah2	Fxyd5	Mrpl48	Arhgap4	Palm2	Mak16
Taok1	Gm129	Darc	Col4a1	Arhgef19	P2ry6	Paox	Hcst
Mrpl33	Cry2	Gdf1	Cd200	Lat2	Pik3r1	Htatip2	Bach1
Trnp1	Cited4	Rc3h2	Slc44a2	Plcg2	Pik3cg	Myo9b	Pgm2l1
Thoc4	Sec14l1	St8sia3	Mef2c	Hecw1	Ftl1	Tab2	H2-K1
Tmem90a	Acy1		Clec2d	S1pr2	Stab1	Tgoln1	Grin1
			Arap1	Fbln1	Pik3r1	Pa2g4	Ppm1l
			Aif1	Trim25	Dpp7	Hvcn1	Crtac1
			Mef2c	Cyth4	Hspb6	Cask	Cd63
			Faah	Ctsz	Atp2a3	2410066E13Rik	2700060E02Rik
			Fadd	Mocs1	Sobp	Shc1	Rbl2
			Renbp	Gfap	2810416G20Rik	Serpnb6a	Daam1
			Chst8	Oasl2	Hapln4	Il11ra1	Gabrg2
			Ranbp3l	Npc2	Slc24a2	Ccnd1	Sepx1
			Igf1bp5	Arrb2	Myl4	Efna5	Srpk3
			Lpp	Sox5	Syn2	Rsrc2	Fxyd5
			Sh3gl2	Fadd	Fcrls	St3gal5	Fbln2
			Rims1	Abi3	Snx9	Htatip2	C4b
			Cxcl12	Rbm6	Wdr1	Pdcd4	Oma1
			Ptprt	Nuak1	Lmna	Adar	
			Mapk11	Ganc	C4a	Capg	
			Tcirg1	Gstm2	Gatad2b	Il11ra1	
			Ltbp1	Uap1l1	Fgfr1op	C1qa	

The regulated mRNAs are identified by their official gene symbol. Each cluster is identified by the direction (UP: up-regulated, DOWN: down-regulated) and the peak of deregulation (1, 3, or 6 h after injection of L-DOPA). Genes are then sorted among the cluster by *p*-values. Genes in bold are those used for Figure 2.

MWG Operon, designed with Oligo Explorer 1.0, and verified for specificity with the NCBI Blast engine (www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST) using the “nearly exact short match” program. The forward and reverse oligonucleotides used for Nptx2, FosB, and Th were 5′-TTTGATGCCACGCAGGCCCTTTGT-3′ and 5′-TGGATCGTGGCCTCTGGGACG-3′, 5′-CCGTGAAACCGACAG-3′ and 5′-GAGTGGGAATGAGAGCGGAG-3′, 5′-AGGTCCGGGCTTTGACCCA-3′ and 5′-AGCGCCGGATGGTGTGAGGA-3′ respectively. The end point PCR (35 cycles) was performed with LightCycler 480 SYBER Green I master (Roche) on 20 ng of RT product. After amplification, PCR products were analyzed by the melting curve to confirm the amplification specificity. The relative levels of mRNA were standardized using 36b4 ribosomal RNA as the nonvariant RNA. The quantitative RT-PCR on each sample was performed in triplicate. Expression values were determined using the $\Delta\Delta CT$ method.

Immunoblotting

Samples were homogenized in 1% SDS, equalized for their content in protein, and analyzed by Western blot. Homogenates were subject to SDS-PAGE on Bis-Tris gradient gels (4–12%; Invitrogen) with standard transfer and preblocking procedures. Membranes were incubated in a primary antibody overnight at 4°C. The antibody dilutions were 1:1000, 1:10000, 1:4000, 1:2000, 1:1000, and 1:1000 for primary antibodies corresponding to phospho-Thr202/Tyr204-ERK1/2 (Millipore), ERK1/2

(Sigma-Aldrich), TH (Sigma-Aldrich), Golf (Hervé et al., 1993), DARPP-32 (Gift from P.Greengard, Rockefeller University, New York, NY), and Narp (Tsui et al., 1996), respectively. Membranes were washed and incubated in a secondary antibody for 60 min at room temperature and then washed again. Secondary antibodies (1:4000) were IRDye 700DX-conjugated anti-rabbit IgG and IRDye 800CW-conjugated anti-mouse IgG (Rockland Immunochemical). Their binding was quantified using an Odyssey (LI-COR) infrared fluorescent detection system. Quantification was performed using Odyssey software (Odyssey infrared imaging system application, software version 1.2.15). The levels of phosphoproteins were normalized for the amount of the corresponding total protein detected in the sample.

Data analysis and statistics

Quality control of microarray was performed using Bead Studio (Illumina Genome Studio Software) and LumiR (www.bioconductor.org). Microarray data normalization on median and background was conducted using Bead Studio software (Illumina). Quality control before any array analysis included visualization of array scan images and observation of different quality markers of hybridization and homogeneity of expression, including, notably, the determination of signal/noise ratio, the average of detected genes, or the density of expression intensity. Microarrays for which >4 of the 16 observed indicators differed by >2 SDs from the mean were considered as bad quality control and were not

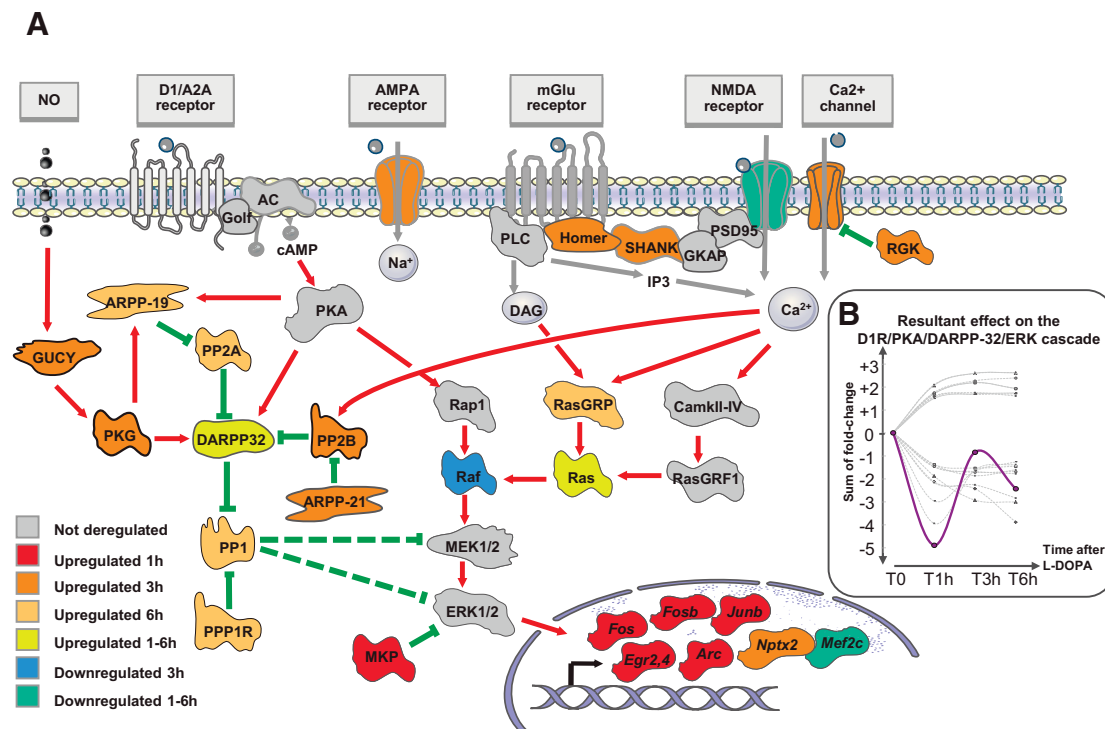


Figure 2. Model of the regulation of the D1R/PKA/DARPP-32/ERK cascade after an acute L-DOPA administration. **A**, The proteins—or multiprotein complexes—of the D1R/PKA/DARPP-32/ERK are presented using different colors according to the time and the direction (up or down) of regulation of the corresponding gene(s) after the acute challenge of L-DOPA. Deregulated genes used for the figure are indicated in brackets: AMPA receptor: glutamate receptor ionotropic AMPA 2 (*Gria2*); NMDA receptor: glutamate receptor ionotropic NMDA 1 (*Grin1*) and Glutamate receptor ionotropic delta-2 (*Grid2*); Ca²⁺ channel: voltage-dependent calcium channel (*Cacna1h*, *Cacna2d3*, and *Cacnb2*); Homer (*Homer1*); SHANK (*Shank3*); RGK (*Rem2*); ARPP-19; cAMP-regulated protein kinase of 19 kDa (*Arpp19*); GUCY: guanylate cyclase (*Gucy1a3*); PKG: cGMP-dependent protein kinase (*Prkg2*); PP2A: protein phosphatase 2A (*Ppp2r2a*, *Ppp2r2c*, *Ppp2r2d*, *Ppp2r5e*); PP2B: protein phosphatase 2B (*Ppp3r1*); PP1: protein phosphatase 1 (*Ppp1c*); PPP1R2: inhibitor-2 (*Ppp1r2*); MKP: MAP-kinase phosphatase (*Dusp1*, *Dusp6*); Raf (*Araf*); Ras (*Hras1*); RasGRP: RAS guanyl-releasing protein 1 (*Rasgrp1*). IEGs are also displayed (*Fos*, *FosB*, *Junb*, *Egr2*, *Egr4*, *Arc*, *Nptx2*, *Mef2c*). **B**, Putative resultant effect on the D1R/PKA/DARPP-32/ERK cascade deregulation. A value corresponding to the fold change expression at each time point was attributed to each actor of the cascade with a positive (+1) or negative (−1) valence according to the expected effect on ERK activation. The purple curve corresponds to the overall resulting effect on ERK activation calculated as the arithmetic sum of each individual effect (gray curves). A negative value represents a putative downregulation of ERK activation; a positive value represents a putative upregulation of ERK activation.

included for further analyses. Over all of the experiments, 91% of microarrays passed the quality control. Microarray statistical analyses were performed using the Biometric Research Branch array tools (<http://linus.nci.nih.gov/BRB-ArrayTools.html>) and the Multi Experiment Viewer software (MeV4.0; Saeed et al., 2003). General filters were applied before analysis and consisted of thresholding the minimal expression intensity at a value of 10 and in excluding probes if percentage missing exceeded 50%. Genes were identified as differentially expressed if they had a fold difference >1.2, if the univariate *p*-value was <0.01, and if the false discovery rate (FDR) was <0.1. For tests on a small number of genes, the FDR has not been applied but is shown in the tables anyway. Ontology analysis was assessed by using the functional annotation tool of the David Bioinformatics database (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>; Huang et al., 2009a, 2009b). A clustering image was obtained using average linkage clustering method with Multi Experiment Viewer software.

For blot quantifications, quantitative RT-PCR, and behavioral assessments, data are expressed as mean ± SEM. Comparisons between groups were performed using Mann–Whitney (for two groups) or Kruskal–Wallis ANOVA (for more than two groups). When two independent factors were analyzed (e.g., lesion and treatment or genotype and treatment), a 2-way ANOVA was used, followed by a Newman–Keuls *post hoc* test. An ANOVA for repeated measures was performed to analyze behavioral experiments. All analyses were performed using Statistica version 9.1 software (StatSoft).

Results

Acute L-DOPA signature

To identify the gene expression signature induced by an acute treatment with L-DOPA in the dopamine-denervated striatum, mice were treated with L-DOPA 20 mg/kg + benserazide 12

mg/kg intraperitoneally 4 weeks after unilateral injection of 6-OHDA into the striatum. The mice were killed 0, 1, 3, or 6 h after treatment to explore the time course of effects. Total mRNA was extracted from the dorsal striatum using a rapid freezing procedure to preserve RNA integrity (see Materials and Methods). Fifteen samples passed our quality control criteria and were retained for further analyses. After filtering, 11 029 probes were analyzed. We found 709 probes significantly deregulated at different time points, 376 were upregulated and 333 were downregulated (*F* test, univariate *p* < 0.01, FDR < 0.1; Fig. 1A, Table 1). The gene ontology analysis of this acute L-DOPA-induced gene expression signature showed significant enrichment in synapse-associated genes, synaptic transmission, and protein phosphatase activity (Fig. 1B). We identified four temporal profiles of gene expression by applying an unbiased self-organizing tree algorithm [self-organizing tree algorithm (SOTA), Multi Experiment Viewer software] on the 709 probes induced by L-DOPA (Fig. 1C, Table 1). Genes with a peak of expression 1 h after L-DOPA treatment belonged to “transcription regulator activity” and “MAPK signaling” pathways (Fig. 1C, cluster A). Not surprisingly, this cluster was composed of several immediate early genes (IEGs) known to be quickly induced by L-DOPA (*Fos*, *FosB*, *Junb*, *Egr2*, *Egr4*, *Nab2*, and *Arc*) in 6-OHDA-lesioned animals (Berke et al., 1998). The second cluster (cluster B) corresponded to genes with a maximal change of expression at 3 h either upregulated or downregulated. Genes in this cluster be-

longed to “long-term depression” and “gated channel activity” Gene Ontology pathways. The genes with a maximal deregulation at 6 h (cluster C) corresponded to genes with significant enrichment in the “protein phosphatase regulator activity.” Finally, we found a cluster of long-lasting deregulated genes (1–6 h, cluster D), which was enriched in genes belonging to the “synaptic plasticity” and “synaptic transmission” pathways. Several genes deregulated by L-DOPA encoded proteins potentially involved in D1R/PKA/DARPP-32/ERK signaling pathways (Table 1). After a dramatic but transient increase of dual-phosphatases mRNA (*Dusp1* and *Dusp6*, peak of expression at 1 h), we observed a complex, long-lasting regulation of genes encoding protein phosphatase subunits. *Ppp1cc* (protein phosphatase 1, catalytic subunit, gamma isoform) and *Ppp1r2* (protein phosphatase 1 inhibitor 2) were upregulated with a maximal effect 6 h after L-DOPA. *Ppp3r1* (PP2B calcineurin B, type I) was upregulated with a more rapid peak of deregulation 3 h after L-DOPA. Finally, several subunits of PP2A were upregulated: *Ppp2r2a* (regulatory subunit B, PR 52, α isoform of PP2A), *Ppp2r2c* (regulatory subunit B, PR 52, gamma isoform of PP2A), and *Ppp2r5e* (regulatory subunit B, B56, ϵ isoform of PP2A) with a maximal upregulation 6 h after L-DOPA and *Ppp2r2d* (regulatory subunit B (PR55), delta isoform of PP2A) with a maximal upregulation 3 h after L-DOPA. Because these phosphatases may regulate the D1R/PKA/DARPP-32/ERK pathway in different ways, we wondered whether the molecular signature in response to L-DOPA would ultimately result in a positive or negative feedback upon the cascade. We represented deregulated genes in a model of the D1R/PKA/DARPP-32/ERK signaling pathways (Fig. 2A). To approximately model the overall effect of L-DOPA, we attributed to each molecular actor of the cascade a positive (+1) or negative (−1) valence according to its expected effect on ERK activation and a value corresponding to its fold-change expression after L-DOPA. The sum of the effects calculated at different time points suggested a rapid negative feedback on the D1R/PKA/DARPP-32/ERK cascade followed by an incomplete return to the basal state (Fig. 2B). This global negative feedback of the cascade would be an attractive explanation for the progressive decrease in ERK activation that has been observed after repeated administration of L-DOPA in nonhuman primates (Santini et al., 2010).

ERK-dependent genes

Because the inhibition of ERK activation was previously demonstrated to decrease L-DOPA-induced AIMs in lesioned mice (Santini et al., 2007; Fasano et al., 2010), we decided to identify genes regulated by ERK activity among those in the above L-DOPA-induced signature. To block ERK activation, the MEK inhibitor SL327 (50 mg/kg) or vehicle was administered intraperitoneally 30 min before L-DOPA in a new experiment. Some mice were killed 3 h after L-DOPA, the time for which we found the highest number of deregulated genes, and another group of mice were killed 30 min after L-DOPA to study the effect of SL327

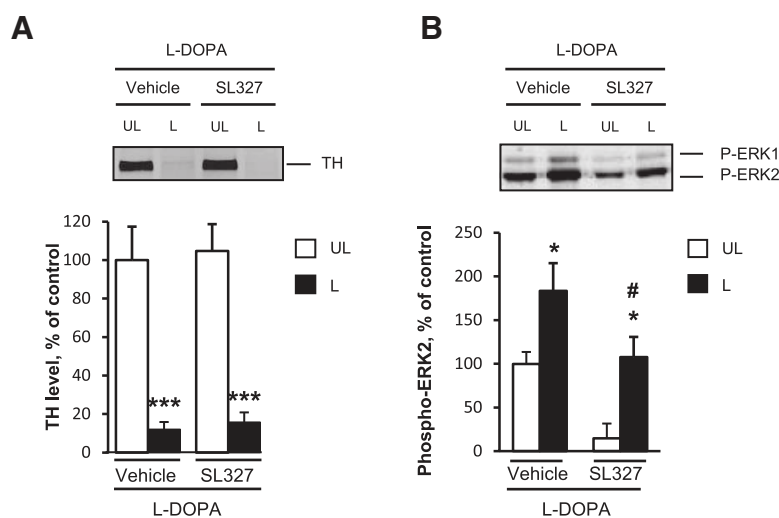


Figure 3. Striatal dopamine depletion induced by 6-OHDA and ERK inhibition by SL327 in L-DOPA treated mice. **A**, Comparison of dopamine depletion in vehicle/L-DOPA-treated and SL327/L-DOPA-treated mice. Dopamine depletion in the striatum was assessed by determining the striatal levels of TH by immunoblotting in the 6-OHDA-lesioned (L) and unlesioned striata (UL) in mice treated with 20 mg/kg L-DOPA and pretreated with vehicle or 50 mg/kg SL327 ($n = 12$ per group). Data are expressed as means \pm SEM of percentage of the mean in the unlesioned striata (control). *** $p < 0.001$, lesioned versus unlesioned side, *post hoc* test. **B**, Comparison of ERK phosphorylation in vehicle/L-DOPA-treated ($n = 4$) and SL327/L-DOPA-treated ($n = 4$) mice. Phospho-ERK1,2 in the 6-OHDA-lesioned (L) and unlesioned striata (UL) was assessed by immunoblotting 30 min post-L-DOPA treatment. Data correspond to percentage of the mean in the unlesioned-vehicle samples and are expressed as means \pm SEM. * $p < 0.05$, L versus UL, # $p < 0.05$, SL327 versus vehicle, *post hoc* test.

on ERK phosphorylation. By immunoblot, we confirmed that the level of dopamine depletion as evaluated by tyrosine hydroxylase levels was similar between the groups (vehicle or SL327-treated mice: 2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,46)} = 59.3$, $p < 0.001$; SL327 effect: $F_{(1,46)} = 0.14$, not significant (ns); lesion and SL327 interaction: $F_{(1,46)} = 0.002$, ns; Figure 3A) and that ERK phosphorylation was increased in the 6-OHDA-lesioned side compared with the unlesioned side and decreased in the striatum of SL327-treated animals (2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,12)} = 15.4$, $p < 0.01$; SL327 effect: $F_{(1,12)} = 12.8$, $p < 0.01$, SL327 effect; interaction: $F_{(1,12)} = 0.8$, ns; Figure 3B). To selectively identify the genes for which deregulation by L-DOPA was blocked by the SL327, we restricted the analysis to the 709 probes deregulated by L-DOPA and identified those with expression that varied in the opposite direction (e.g., upregulated with L-DOPA compared with vehicle, and downregulated when mice were treated with L-DOPA + SL327 compared with L-DOPA + vehicle). We found 28 genes significantly blocked by SL327 by using this strategy (Table 2). When genes were ranked by fold change (Table 2), *FosB* was at the top of the list of genes, in agreement with previous reports showing that the induction of *FosB* was associated with ERK activation in 6-OHDA-lesioned mice (Pavón et al., 2006).

Genes associated with AIMs

Our final goal was to identify genes involved in the early development of LID. Gene expression differs dramatically after one or repeated administrations of L-DOPA (Cenci and Konradi, 2010) and AIMs progressively increase in intensity after repeated administration of L-DOPA (Lundblad et al., 2005; Putterman et al., 2007; Nadjar et al., 2009; Francardo et al., 2011). The final score of AIMs obtained in mice injected with 6-OHDA in the striatum is usually variable, leading to the ability to distinguish highly and weakly dyskinetic animals (Lundblad et al., 2004) referred to below as high dyskinetic (HD) and low dyskinetic (LD). To study early gene expression changes associated with the development of

Table 2. List of genes deregulated by L-DOPA and blocked by SL-327

Official gene symbol	Nucleotide universal identifier	L-DOPA vs saline (fold change)	L-DOPA + SL327 vs L-DOPA + vehicle (fold change)	Univariate <i>p</i> -value*	FDR*
FosB	Ere3vD3o.tqhOQ.x94	+ 8.76	− 2.08	0.0075	0.021
Arc	oyruyspXqhyohXojdA	+ 4.49	− 1.56	0.0196	0.036
Nptx2	BU2LP1VoHoj2ptP6ec	+ 4.09	− 1.87	0.0066	0.020
Ccrn4l	ruOG_shu4l8dQ0fdeo	+ 3.95	− 1.22	0.0102	0.026
Dgki	ZnFK.QqcSo7EEoRjJU	+ 3.69	− 1.22	0.0325	0.048
Nedd4l	ESdC5ZVdFID3Qevluw	+ 3.21	− 1.34	0.0003	0.003
Car12	re1dJUyIHuMPt50k.U	+ 2.84	− 1.25	0.0020	0.010
C8b	HERI41YuB1BXREfJsk	+ 2.62	− 1.53	0.0239	0.041
Zfp280d	uLS7MJ7kgVRdJVTgcs	+ 2.48	− 1.26	0.0406	0.058
Ippk	idcnpHiD3GgQUGuSek	+ 2.43	− 1.37	5.29E-05	0.002
Th	Ko4nkRXhUJH5TycDk	+ 2.32	− 1.40	0.0290	0.046
Dmkn	3akQXpeeC6eCO.6yBPU	+ 2.20	− 1.36	0.0049	0.018
Dmkn	Nmh10YOREfSov4e18	+ 2.03	− 1.33	0.0040	0.016
Kcnk1	6VF0RwJE0ktVd1XgSM	+ 1.66	− 1.20	0.0002	0.003
Agpat1	NI5Q.eFVXJdFXIUrLo	+ 1.62	− 1.23	0.0315	0.048
Mocs1	creVEXtx3pO7SgGibQ	− 2.72	+ 1.22	0.0007	0.005
Mef2c	9r_hIVpC64cWSPsoEY	− 2.49	+ 1.28	0.0040	0.016
Gm10762	KIFvB5mECAoF5h6a0.0	− 2.47	+ 1.49	0.0157	0.032
Pa2g4	EpeAOAH0b10.9LiugaY	− 2.33	+ 1.21	0.0245	0.041
Bbc3	uioaVJewjHsTkeeyMw	− 2.30	+ 1.36	0.0155	0.032
Ganc	3qeocgyRKj6R_3ykYU	− 2.26	+ 1.26	0.0003	0.003
Hecw1	3Te09EhFExAnkiRjrk	− 2.17	+ 1.63	0.0013	0.008
Arrb2	fladaeCoOCjjh7jhS8	− 2.12	+ 1.23	0.0016	0.009
Cln6	Ed_ISRN0I4N3RReXrk	− 2.07	+ 1.32	0.0188	0.036
Syt12	TrSLz4qjZNMbiuentE	− 1.92	+ 1.22	0.0057	0.019
Tusc1	HpdSI3.yLN94SuOP4k	− 1.76	+ 1.27	0.0122	0.029
Vstm2a	3.EkIQ07FbNLDvRTn4	− 1.58	+ 1.22	0.0102	0.026
3632451006Rik	oPE5K3u7N_TwP9SXF5	− 1.38	+ 1.22	0.0160	0.032

List of the 28 probes deregulated by L-DOPA (our first experiment, 709 probes) for which SL327 pretreatment significantly reduced the effects of L-DOPA (that could be increase or decrease) (> 1.2 -fold, $p < 0.05$, FDR < 0.1). The fold changes of expression induced 3 h after L-DOPA in the first experiment (compared with T0, left column) and 3 h after L-DOPA + SL327 (compared with L-DOPA + vehicle, right column) are presented.

**p*-values and FDR values for the comparison of gene expression between L-DOPA + SL327 and L-DOPA + vehicle.

a HD score, we investigated whether it would be possible to predict at the very beginning of the treatment which mice will later develop high scores of AIMs. We treated 6-OHDA-lesioned mice with a daily injection of L-DOPA for 9 d and observed a strong correlation of AIM scores between days 2 and 9 ($r^2 = 0.84$, $p < 0.0001$; Fig. 4A). We therefore considered the AIM score after the second administration of L-DOPA as a good predictor of future LID development. Other groups of mice were then treated with 2 injections of L-DOPA (20 mg/kg, $n = 18$) or vehicle ($n = 7$) separated by a 24 h interval. At day 2, AIMs were assessed during 2 h after L-DOPA treatment and mice were killed 1 h later. The mice treated with L-DOPA were then segregated according to their AIM score to compare the two extreme quartiles (HD mice, $n = 4$; LD mice, $n = 5$). The score of AIMs (ALO score) in the LD group was 8.6 ± 5.9 vs 36.3 ± 8.7 in the HD group ($p < 0.05$; Fig. 4B). The differences observed in AIM score were unlikely to be due to differences related to the lesion's extent because the limb use asymmetry measured by the cylinder test, the L-DOPA-induced rotation, and the quantification of TH immunoblots in the striatum were similar between the HD and LD groups (Fig. 4B). We compared the expression of the 709 probes previously found to be deregulated by L-DOPA (our first experiment) between the LD and HD mice. We found 26 genes that were significantly different between these two groups (Fig. 4C, Table 3). As for the previous experiments, *FosB* was found in the top gene list: *FosB* expression was significantly higher in the striatum of HD than in LD mice, which is consistent with several previous reports (Pavón et al., 2006; Cao et al., 2010).

Genes deregulated by L-DOPA, dependent on ERK activation, and associated with AIMs

Finally, we considered genes induced by the first administration of L-DOPA (first experiment), blocked by SL327 pretreatment (second experiment), and differentially expressed between the HD and LD mice (third experiment) as those of particular interest. This intersect list was composed of five genes (Table 4): *Nptx2*, *Nedd4l*, *FosB*, *Th*, and *Ccrn4l*. Interestingly *FosB*, *Th*, and *Nptx2* have all been previously reported to be induced by stimulation of D1R in 6-OHDA-lesioned animals (Berke et al., 1998; Darmopil et al., 2008). *FosB* was already shown to be involved in LID (Andersson et al., 1999). In our experiments, *FosB* expression was increased 12-fold after the first administration of L-DOPA (1 h; Table 1); its expression was decreased by > 2 -fold when SL327 was administrated before L-DOPA (Table 2); and its expression was 2-fold higher in HD mice compared with LD animals as soon as the second administration of L-DOPA (Table 3). We confirmed by quantitative RT-PCR the increase in *FosB* expression in the lesioned striatum after L-DOPA, its decrease after pretreatment with SL327 (2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,36)} = 39.0$, $p < 0.001$; SL327 effect $F_{(1,36)} = 12.0$, $p < 0.01$; interaction: $F_{(1,36)} = 9.8$, $p < 0.01$; Fig. 5A) and its higher expression level in HD animals (Kruskal–Wallis ANOVA, $H_{(2,13)} = 10.7$, $p < 0.01$; Fig. 5B). *Th* encodes TH, the enzyme transforming tyrosine into the precursor of dopamine, L-DOPA. In normal conditions, TH is quasi-exclusively expressed in brainstem noradrenergic and dopaminergic neurons. However, TH-immunoreactive neurons have been detected in the striatum after dopamine depletion in animals and parkinsonian patients (Huot

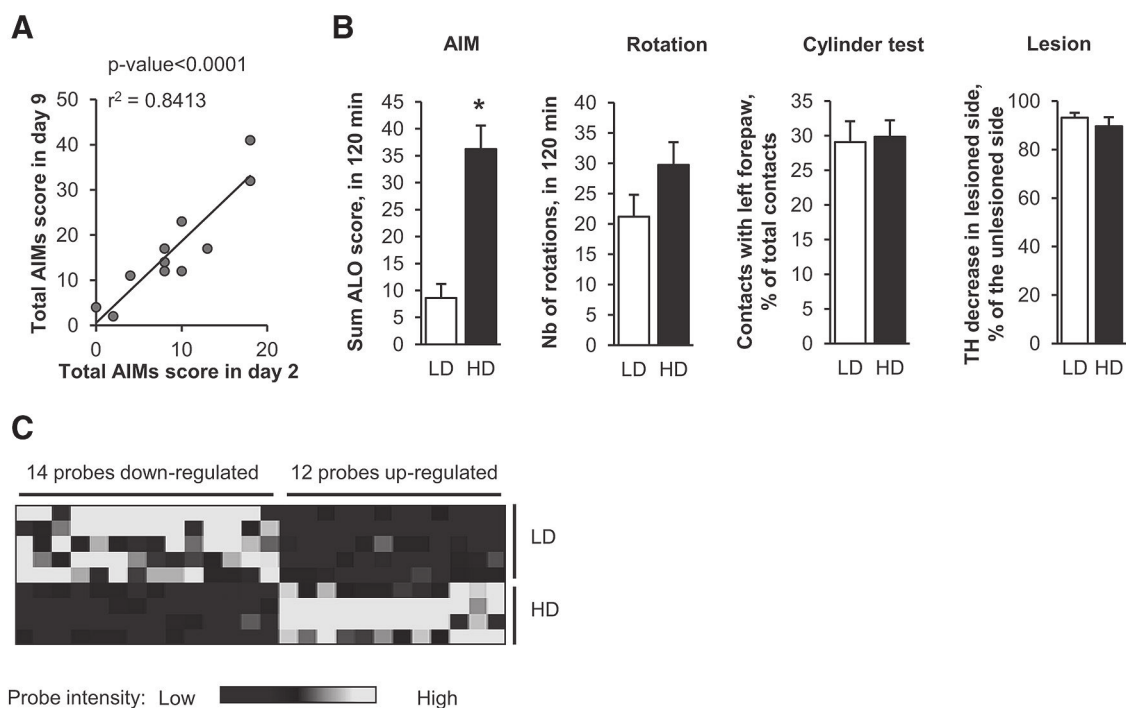


Figure 4. Gene expression signature associated with L-DOPA-induced dyskinesia. **A**, Correlation between AIM scores on days 2 and 9 of L-DOPA administration in the same mice. The second injection of L-DOPA is highly predictive of the ability to develop AIMs, as evidenced by the high correlation between the total AIM score on days 2 and 9 of L-DOPA administration (Spearman $r^2 = 0.84$, $p < 0.0001$) performed on 11 lesioned mice. **B**, Behavioral scores and quantifications of TH level reductions in HD and LD. Eighteen 6-OHDA-lesioned mice were tested for the limb use asymmetry by the cylinder test, treated with L-DOPA for 2 consecutive days, and scored for ALO dyskinesia and rotation for 2 h after a second L-DOPA injection. LD ($n = 5$) and HD ($n = 4$) mice were separated according to ALO scores (lowest and highest quartiles) and compared for the various parameters. Data are expressed as means \pm SEM. $*p < 0.05$, HD versus LD. The number of L-DOPA-induced rotations, the limb use asymmetry measured by the cylinder test, and the dopaminergic denervation were not statistically different between the two groups, contrasting with their significant difference in L-DOPA-induced dyskinesia. **C**, Heat map of the 26 significantly deregulated probes (fold change > 1.2 , $p < 0.05$) between HD and LD mice among the 709 probes found deregulated by an acute challenge of L-DOPA (Fig. 1). Hierarchical clustering of genes and samples was performed using one minus correlation metrics and average linkages with Biometric Research Branch array tools. The black probes correspond to downregulated genes and white probes correspond to upregulated genes.

et al., 2007). In our experiments, *Th* expression increased by >3 -fold after L-DOPA (6 h; Table 1), decreased by 1.4-fold after SL327 (Table 2), and was 2-fold higher in HD than in LD animals (Table 3). These various effects on *Th* expression were confirmed by quantitative RT-PCR (2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,31)} = 2.0$, ns; SL327 effect: $F_{(1,31)} = 8.6$, $p < 0.01$, interaction: $F_{(1,31)} = 7.2$, $p < 0.05$; Fig. 5C; Kruskal–Wallis ANOVA, $H_{(2, 13)} = 9.2$, $p < 0.01$; Fig. 5D).

We next focused on *Nptx2* because it was the most statistically significant gene between HD and LD animals ($p = 0.0014$; Table 4). *Nptx2* expression was increased by 4-fold after acute treatment with L-DOPA, with a maximal upregulation at 3 h (Kruskal–Wallis ANOVA, $H_{(3, 15)} = 9.0$, $p < 0.05$; Fig. 6A). This upregulation was repressed by SL327 pretreatment (2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,39)} = 34.8$, $p < 0.001$; SL327 effect: $F_{(1,39)} = 8.0$, $p < 0.01$; interaction: $F_{(1,39)} = 2.2$, $p < 0.05$; Fig. 6B) and *Nptx2* expression was 2-fold higher in HD than in LD mice (Fig. 6C). Quantitative RT-PCR confirmed its increased expression by 4-fold 3 h after L-DOPA in the dopamine-denervated striatum (mean relative expression values \pm SEM: T0 (100 ± 7), T1h (127 ± 3), T3h (383 ± 34), T6h (152 ± 15), Kruskal–Wallis ANOVA, $H_{(3,16)} = 12.5$, $p < 0.01$, posttest $p = 0.003$ at 3 h, data not shown). L-DOPA-induced *Nptx2* expression was significantly reduced by SL327 pretreatment (2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,36)} = 8.5$, $p < 0.001$; SL327 effect: $F_{(1,36)} = 5.4$, $p < 0.05$; interaction: $F_{(1,36)} = 2.2$, ns; Fig. 6B) and 2-fold higher in HD than in LD mice (Kruskal–Wallis ANOVA, $H_{(2, 16)} = 12.1$, $p < 0.01$; Fig. 6C).

L-DOPA-induced dyskinesia are decreased in Narp KO mice

Nptx2 is an IEG induced by D1R stimulation in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats (Berke et al., 1998) and encodes a neuronal activity-regulated pentraxin, Narp (also known as neuronal pentraxin II; Tsui et al., 1996). We investigated the possible role of Narp in LID by examining AIM development in mutant mice in which the *Nptx2* gene had been invalidated (Narp KO mice; Bjartmar et al., 2006). Narp KO mice have neither apparent neurological deficit nor brain dysfunction (Bjartmar et al., 2006). Spontaneous locomotor activity of Narp KO mice was reported previously to be similar to WT mice (Pacchioni and Kalivas, 2009). To confirm these results, NARP KO mice ($n = 6$) and WT littermates ($n = 8$) were placed in a circular corridor where spontaneous locomotor activity was assessed for 90 min. The locomotor activity was not significantly different between genotypes (1/4 turns during 90 min (mean \pm SEM): Narp KO 255 ± 36 , WT mice 261 ± 53 , Mann–Whitney test, ns). We first examined whether striatal proteins important for the signaling responses involved in LID generation were altered in Narp KO mice. Immunoblotting did not reveal any significant change in the striatal levels of *Gαolf*, the G-protein subunit coupling D1R to adenylyl cyclase in the striatum, the regulatory protein DARPP-32, or ERK1 and ERK2 in the mice with homozygous or heterozygous deletion of Narp gene (Kruskal–Wallis ANOVA, ns for *Gαolf*, ERK1, ERK2, DARPP-32, and actin; $H_{(2,35)} = 9.8$, $p < 0.05$, for Narp; Fig. 7A). This suggested no gross alteration of the D1R-dependent signaling cascade proteins in Narp KO mice. To investigate the role of Narp in LID development, Narp KO mice and

Table 3. LID signature: deregulated genes between high and low dyskinetic animals

Official gene symbol	Nucleotide universal identifier	Univariate <i>p</i> value	FDR	HD/LD (fold change)	Probe intensity	
					LD	HD
FosB	Ere3vD3o.tqhOQ.x94	0.0052	0.06	+2.09	905	1891
Nptx2	BU2LP1VoHoj2ptP6ec	0.0014	0.05	+1.91	1016	1936
Th	Ko4nkRXhUJHi5TycDk	0.0111	0.11	+1.77	86	152
Tirap	6kxeKn6PcXUkUUAQKI	0.0373	0.16	+1.43	23	34
Tac1	HZWCFQI0kvf6PDqQmo	0.0129	0.11	+1.41	4634	6516
Car12	f2X7nXwd5bmK5Curlw	0.0103	0.11	+1.33	384	511
Arg2	rHekX9EEk8SL5Ck9go	0.0173	0.11	+1.33	181	241
Ccrn4l	ruOG_shu4l8dQOfdeo	0.0458	0.17	+1.25	1524	1907
Ece1	6PnSruSolCkolZlevl	0.0304	0.15	+1.23	483	593
Zfp281	rsQiwIRUUIIvErCt2l	0.0014	0.05	+1.21	252	305
Nedd4l	ESdC5ZvFID3Qevluw	0.0051	0.06	+1.21	1257	1518
Lingo3	HVVh.VNEXAePhKEYOE	0.0480	0.17	+1.20	171	205
Tmem106c	fVTEC48S.VWQq3Ngqc	0.0363	0.16	−1.20	276	230
Triobp	6hH3fe9bi0VwfDAF9Y	0.0022	0.05	−1.21	241	199
Nol3	KlzuSj1_703uHryFUY	0.0164	0.11	−1.22	162	133
Paox	ovot6frenOjW8LvsY	0.0162	0.11	−1.24	112	90
Slc2a6	KUtQF_jF3LeUHvR7.0	0.0031	0.06	−1.25	170	137
Fadd	9Snh4rufElermL7g6l	0.0188	0.11	−1.26	33	26
Nuak1	9XrmfXQKJ2eSrgPSm4	0.0051	0.06	−1.27	628	495
Arhgap4	Bpc_fRdJXfcrd_orJA	0.0171	0.11	−1.28	35	27
Igfbp5	ZVY7olnadd.JP_sfCg	0.0474	0.17	−1.35	1025	757
Rell1	97rl5L_04FRHpJy4fo	0.0459	0.17	−1.36	39	29
F11r	QdMHGeZ9lbdAfQUHac	0.0332	0.15	−1.37	30	22
Mapk11	ipXv4AZvqrsGXV4lhA	0.0151	0.11	−1.37	64	46
Fam113a	ol6MpkN8r6JylxS6V4	0.0267	0.14	−1.38	64	47
Metap1d	iqi6lx4UB5RCCXiDaU	0.0204	0.11	−1.40	41	30

List of the 26 genes significantly different between HD and LD animals among the 709 genes found to be deregulated by acute L-DOPA in the striatum (our first experiment).

Table 4. Genes deregulated by L-DOPA associated with LID and dependent on ERK

Official gene symbol	Nucleotide universal identifier	Probe intensity		HD vs LD (fold change)	Univariate <i>p</i> -value
		LD	HD		
Nptx2	BU2LP1VoHoj2ptP6ec	1016	1936	+1.9	0.0014
Nedd4l	ESdC5ZvFID3Qevluw	1257	1518	+1.2	0.0051
FosB	Ere3vD3o.tqhOQ.x94	905	1891	+2.1	0.0052
Th	Ko4nkRXhUJHi5TycDk	86	152	+1.8	0.0111
Ccrn4l	ruOG_shu4l8dQOfdeo	1524	1907	+1.3	0.0458

List of the five genes belonging to the acute L-DOPA signature (Table 1), the genes blocked by SL327 (Table 3), and the genes associated with dyskinesia (this table). Probe intensity in microarrays, fold change, and univariate *p*-values are provided comparing HD versus LD animals.

WT littermates were unilaterally injected with 6-OHDA into the striatum and chronically treated with L-DOPA using an escalating dose protocol (5, 10, and 20 mg/kg i.p. daily for 5 d for each dose; Lundblad et al., 2004). The reduction in TH immunoreactivity in the striatum was similar in WT and Narp KO mice, showing that the lesion of dopamine neurons was comparable in the two groups of mice (2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,66)} = 65.34$, $p < 0.001$; genotype effect: $F_{(1,66)} = 0.85$, ns; interaction, $F_{(1,66)} = 0.09$, ns; Fig. 7B). We then compared AIMs in mutant and WT mice. We observed a significant decrease in AIM score in Narp KO mice compared with WT mice throughout the escalating doses (2-way repeated-measures ANOVA, genotype effect: $F_{(1,36)} = 4.13$, $p < 0.05$; dose effect: $F_{(2,72)} = 49.84$, $p < 0.001$; interaction: $F_{(2,72)} = 1.39$, ns; Fig. 7C). *Post hoc* analysis found a significantly decreased score in the mutant mice at the end of the trial at 20 mg/kg L-DOPA (Newman–Keuls, $p < 0.05$; Fig. 7C). At this dose, the time course of L-DOPA effects on AIMs indicated that the reduction was present throughout the period of action of L-DOPA (2-way repeated-measures ANOVA, genotype effect: $F_{(1,36)} = 6.17$, $p < 0.05$; time effect: $F_{(5,180)} = 19.23$, $p < 0.001$; interaction: $F_{(5,180)} = 2.32$, $p < 0.05$; Fig. 7D). These results indicated that Narp is implicated in the

development of AIMs induced by L-DOPA in unilaterally 6-OHDA lesioned mice.

Nptx2 in the striatum is involved in the development of L-DOPA-induced dyskinesia

To investigate whether Narp secretion in the striatum is involved in the development of LID, we used a mutant form of Narp that blocks secretion of WT Narp (Narp-N13) and a mutant that does not block secretion of WT Narp (Narp-N; O'Brien et al., 2002). In HEK293 cells, Narp-N13 prevented its secretion and reduced secretion of coexpressed WT Narp (Fig. 8A). Narp-N13 prevented expression of WT Narp on the cell surface of HEK293 cells (Fig. 8B). Narp-N did not prevent secretion of coexpressed WT Narp (Fig. 8A). WT mice were then injected in the dorsal striatum, concomitantly to 6-OHDA, with a recombinant AAV expressing Narp-N13 (AAV-DN13), Narp-N (AAV-Narp-N), or the green fluorescent protein (AAV-eGFP). Mice were chronically treated with L-DOPA using the same escalating dose protocol as for Narp KO mice. The reduction in TH immunoreactivity in the striatum was similar in all groups of mice (2-way ANOVA, lesion effect: $F_{(1,18)} = 60.7$, $p < 0.001$; group effect: $F_{(2,18)} = 0.5$, ns; interaction: $F_{(2,18)} = 0.17$, ns; Fig. 8C). Mice injected with AAV-DN13 had a dramatic decrease of AIMs score compared with those injected with AAV-eGFP (2-way ANOVA, AAV effect: $F_{(1,12)} = 8.2$, $p < 0.01$; dose effect: $F_{(2,24)} = 18.7$, $p < 0.001$; interaction: $F_{(2,24)} = 8.4$, $p < 0.01$) or AAV-Narp-N (2-way ANOVA, AAV effect: $F_{(1,12)} = 5.9$, $p < 0.05$; dose effect: $F_{(2,24)} = 6.7$, $p < 0.01$; interaction: $F_{(2,24)} = 2.2$, ns; Fig. 8D). At 20 mg/kg, AIM scores were significantly different for AAV-DN13 compared with AAV-eGFP (2-way repeated-measures ANOVA, AAV effect: $F_{(1,12)} = 4.5$, $p < 0.05$; time effect: $F_{(4,48)} = 4.5$, $p < 0.05$; interaction: $F_{(4,48)} = 3.8$, $p < 0.01$) or to AAV-Narp-N (2-way repeated-measures ANOVA, $F_{(1,12)} = 4.9$, $p < 0.05$; time effect: $F_{(4,48)} = 1.8$, ns; interaction: $F_{(4,48)} = 1.5$, ns; Fig. 8E). Mice injected with the AAV-Narp-N were not significantly

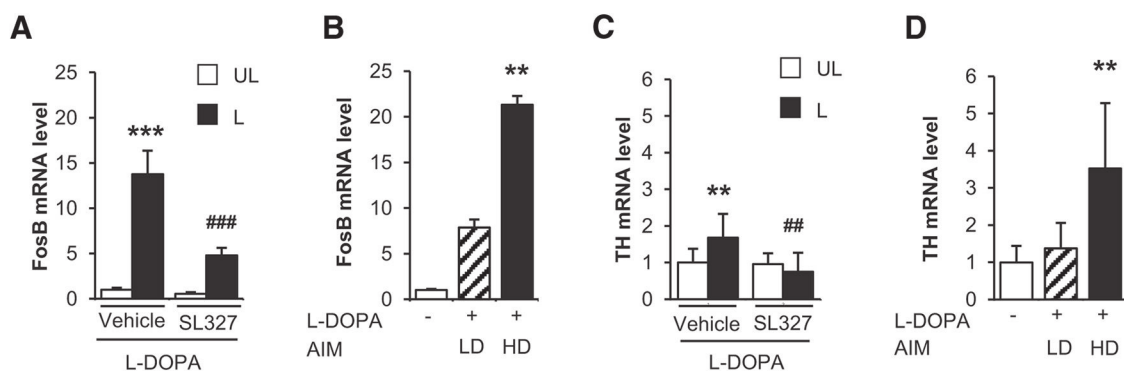


Figure 5. Quantitative RT-PCR indicates high expression of *FosB* and *Th* genes in dyskinetic animals. Relative expression of *FosB* (**A, B**), and *Th* (**C, D**) assessed by independent quantitative RT-PCR from striata of 6-OHDA-lesioned mice. In a first experiment (**A, C**), total mRNA was extracted from the lesioned (L) and the unlesioned (UL) striatum of mice treated with 20 mg/kg L-DOPA and pretreated with 50 mg/kg SL327 or vehicle 30 min before L-DOPA ($n = 8–9$ per group). Mice were killed 3 h after L-DOPA treatment. In a second experiment (**B, D**), total mRNA was extracted from the 6-OHDA-lesioned striatum of LD ($n = 5$) and HD ($n = 4$) mice (as defined in the Materials and Methods), as well as saline-treated animals (white boxes, $n = 5$). Each reverse transcription was performed in triplicate. The relative levels of mRNA were standardized using 36b4 ribosomal RNA as the nonvariant RNA. Expression values were determined using the $\Delta\Delta CT$ method. Data are expressed as mean fold change \pm SEM compared with the means in vehicle-L-DOPA unlesioned striata (**A, C**) or saline lesioned striata (**B, D**). *Post hoc* tests: **A**: *** $p < 0.001$, lesioned versus unlesioned side, ### $p < 0.001$, SL327 versus vehicle; **B**: ** $p < 0.01$ HD versus saline; **C**: ** $p < 0.01$, lesioned versus unlesioned side, ## $p < 0.01$, SL327 versus vehicle; **D**: $p < 0.01$, ** $p < 0.01$ versus saline.

different from those injected with AAV-eGFP. Together, these results demonstrate that Narp secretion in the striatum is necessary for the LID development.

Discussion

Using an unbiased transcriptomic approach taking into account the time course of the effects, we identified a detailed gene expression signature induced by the first injection of L-DOPA in the striatum of unilaterally 6-OHDA-lesioned mice. We subsequently restricted this signature to genes in which deregulation was prevented by a MEK inhibitor, SL327. Finally, among those genes, we identified five that were associated with early LID development, *FosB*, *Th*, *Nptx2*, *Ccrn4l*, and *Nedd4l*. We focused on *Nptx2*, which encodes Narp, a protein regulating synaptic plasticity (Xu et al., 2003). We show that *Nptx2* is an important factor in LID development by demonstrating that AIMs induced by a chronic treatment with L-DOPA in 6-OHDA-lesioned mice are decreased in Narp KO mice or by striatal expression of a dominant-negative mutant of Narp.

Gene expression analysis in the dopamine-depleted striatum highlighted a complex transcriptional response to acute L-DOPA administration. Our gene ontology analysis supports previous suggestions that L-DOPA changes corticostriatal synaptic plasticity homeostasis (Calabresi et al., 2000; Calon et al., 2000; Picconi et al., 2003), which results from the successive regulation of IEGs followed by a longer-lasting gene expression response (El Atifi-Borel et al., 2009; Cenci and Konradi, 2010). We found that L-DOPA regulates multiple catalytic and regulatory components of the D1R/PKA/DARPP-32/ERK cascades, which are thought to be implicated in LID development (Santini et al., 2007; Bateup et al., 2010). Overall, our results suggest that L-DOPA-induced gene expression in the striatum results in a rapid and profound downregulation of these cascades followed by a slow progressive return to basal level. This regulation is in agreement with the progressive decrease in L-DOPA-induced ERK phosphorylation and IEG production in the dopamine-denervated striatum after prolonged chronic treatment (Santini et al., 2007; Cenci and Konradi, 2010; Ding et al., 2011). Alterations of protein phosphatases at the mRNA level have been previously reported after dopamine depletion in rats by Meurers et al. (2009) who proposed that dopaminergic denervation resulted in “prodopaminergic phos-

phorylation” patterns. Our present results suggest that L-DOPA counteracts this state by producing a strong negative feedback on dopamine signaling. Together, these data indicate that dopamine regulates PKA/DARPP-32/ERK cascades through changes in protein phosphatase expression, resulting in their sensitization after dopamine depletion and their downregulation after treatment with L-DOPA. The mechanisms by which dopamine regulates the expression of protein phosphatases remain to be explored. None of these genes was significantly blocked by SL327 pretreatment in our experiments, suggesting an ERK-independent pathway.

D1R/PKA-mediated activation of ERK signaling after dopamine depletion has been suggested to play a major role in AIM development (Gerfen et al., 2002; Picconi et al., 2003; Santini et al., 2007; Westin et al., 2007; Schuster et al., 2008; Darmopil et al., 2009; Lindgren et al., 2009; Santini et al., 2009a; Santini et al., 2009b; Lebel et al., 2010; Santini et al., 2010; Francardo et al., 2011). The role of DARPP-32 in ERK activation by L-DOPA is debated because ERK phosphorylation was decreased in DARPP-32 KO mice in one study (Santini et al., 2007), but not in another one (Gerfen et al., 2008). A recent report using conditional KO of DARPP-32 in D1 MSN or a knock in mutation preventing phosphorylation of DARPP-32 by PKA support the role of DARPP-32 (Santini et al., 2012) and that LID is attenuated either by DARPP-32 general or conditional mutation (Santini et al., 2007, 2012; Bateup et al., 2010) or by blockade of ERK activation (Santini et al., 2007; Fasano et al., 2010). LID is proposed to result from a maladaptive plasticity of striatal neurons and long-term cellular alterations produced by the intense activation of ERK-dependent signaling pathways after the first L-DOPA treatments (Cenci and Konradi, 2010), whereas ERK activation ends to decrease in MSNs with repeated drug administration (Santini et al., 2007; Ding et al., 2011). In rats, only a few of the genes regulated after acute L-DOPA administration overlapped with those expressed after chronic exposure (El Atifi-Borel et al., 2009). By focusing on genes induced by the first administrations of L-DOPA, blocked by the MEK inhibitor SL327, and associated with the early development of AIMs, we postulated that we would be able to identify candidates involved in LID induction. Among the 5 genes identified by this approach, *FosB* was previously shown to be induced by L-DOPA and associated with dyskinesia

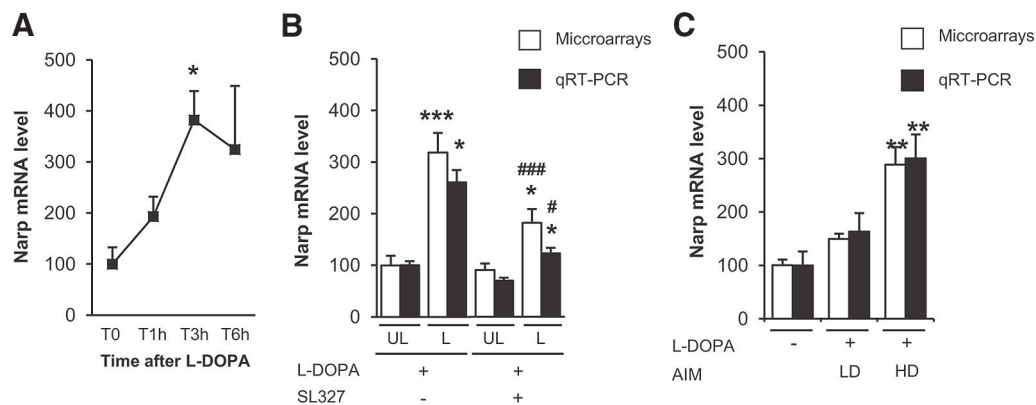


Figure 6. Increased expression of *Nptx2* in dyskinetic mice. **A**, Time course of *Nptx2* deregulation as assessed by expression values in microarray experiments 1, 3, and 6 h after an acute administration of 20 mg/kg L-DOPA in the 6-OHDA-lesioned striatum. Data correspond to percentage of the mean of T0 samples and are expressed as mean + SEM (T0, $n = 3$; T1h, $n = 4$; T3h, $n = 5$; T6h, $n = 3$). *Nptx2* was significantly induced by L-DOPA. $*p < 0.05$, *post hoc* test. **B**, Effect of the MEK inhibitor (SL327) on the expression of *Nptx2* in microarray experiments (white boxes) and quantitative RT-PCR (black boxes). Total mRNA was extracted from the lesioned (L) and the unlesioned (UL) striatum 3 h after treatment with 20 mg/kg L-DOPA and pretreatment with 50 mg/kg SL327 or vehicle 30 min before L-DOPA ($n = 10$ –11 per group). Data were normalized on unlesioned group treated with vehicle. Data are expressed as mean + SEM. $***p < 0.001$, $*p < 0.05$, lesioned versus unlesioned, $###p < 0.001$, $#p < 0.05$, SL327 versus Vehicle, *post hoc* test. **C**, *Nptx2* expression in LD and HD mice after 2 injections of L-DOPA in 6-OHDA lesioned mice. Microarrays (white boxes) and quantitative RT-PCR (black boxes) expression values were obtained as detailed above from total mRNA extracted from the 6-OHDA-lesioned striatum of LD ($n = 5$), HD ($n = 4$), and saline-treated mice ($n = 7$). Data were normalized on saline-treated mice and are expressed as mean + SEM. $**p < 0.01$ versus saline, *post hoc* test.

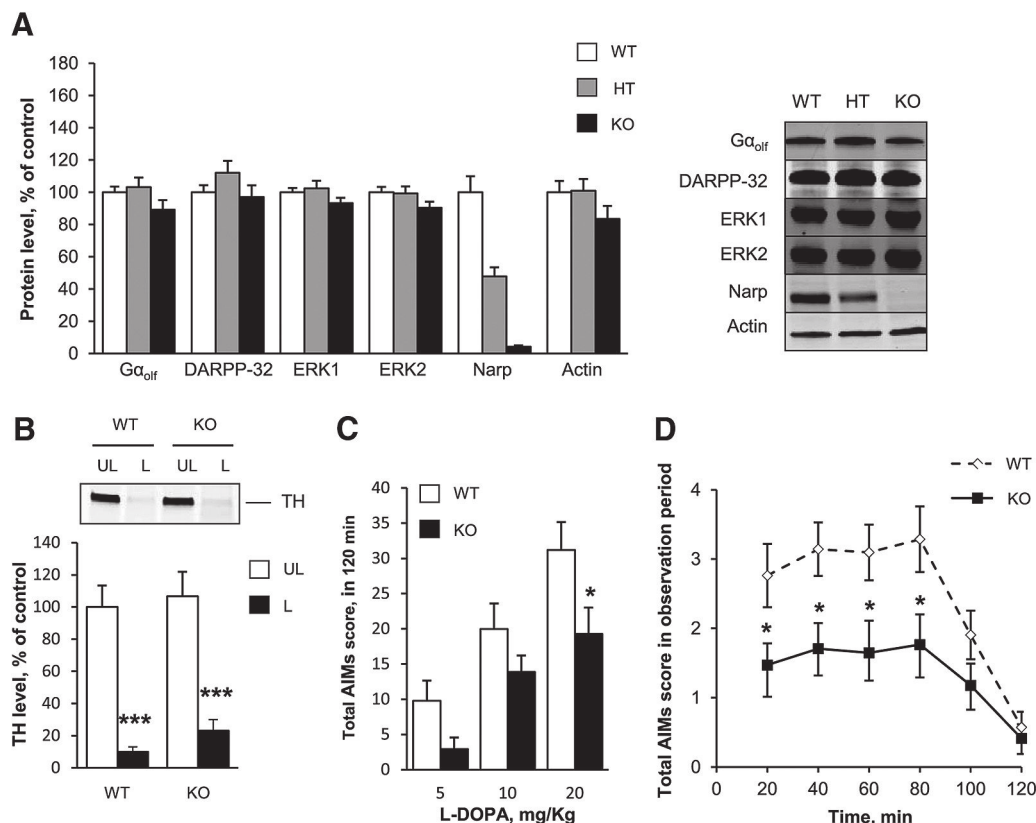


Figure 7. Reduction of L-DOPA-induced dyskinesia in Narp KO mice. **A**, Protein levels of DARPP-32, Gα_{olf}, ERK1/2, Narp, and actin assessed by immunoblotting in the striatum of WT mice ($n = 12$), homozygous (KO, $n = 11$), and heterozygous (HT, $n = 12$) Narp KO mice. A representative immunoblot (right) is presented. The protein levels of DARPP-32, Gα_{olf}, ERK1/2 and actin (left) were not significantly different between genotypes. Data were normalized on WT mice and correspond to the mean + SEM. **B**, Comparison of dopamine neuron lesion in Narp KO and WT 6-OHDA-lesioned mice. Dopaminergic fiber lesion was assessed by determining the striatal levels of TH by immunoblotting in the lesioned (L) and unlesioned (UL) striatum of the WT ($n = 21$) and Narp KO ($n = 17$) mice, previously scored for AIMs. A comparable degree of dopamine denervation was observed in both groups. Data are expressed as means + SEM of percentage of the mean in the unlesioned striata (control). $***p < 0.001$, lesioned versus unlesioned side, *post hoc* test. **C**, Total AIMs score obtained after each period of treatment with L-DOPA at 5, 10, and 20 mg/kg (see Materials and Methods) in 6-OHDA-lesioned WT mice (white boxes, $n = 17$) and Narp KO mice (black boxes, $n = 21$). Total AIMs scores are the sum of scores obtained every 20 min for 2 h after L-DOPA treatment. Data are expressed as means + SEM. $*p < 0.05$, KO versus WT, *post hoc* test. **D**, Time course of AIMs score after L-DOPA (20 mg/kg on day 15 of treatment; see Materials and Methods) in WT mice (white boxes, $n = 21$) and Narp KO mice (black boxes, $n = 27$). Data are expressed as means ± SEM. $*p < 0.05$, KO versus WT, *post hoc* test.

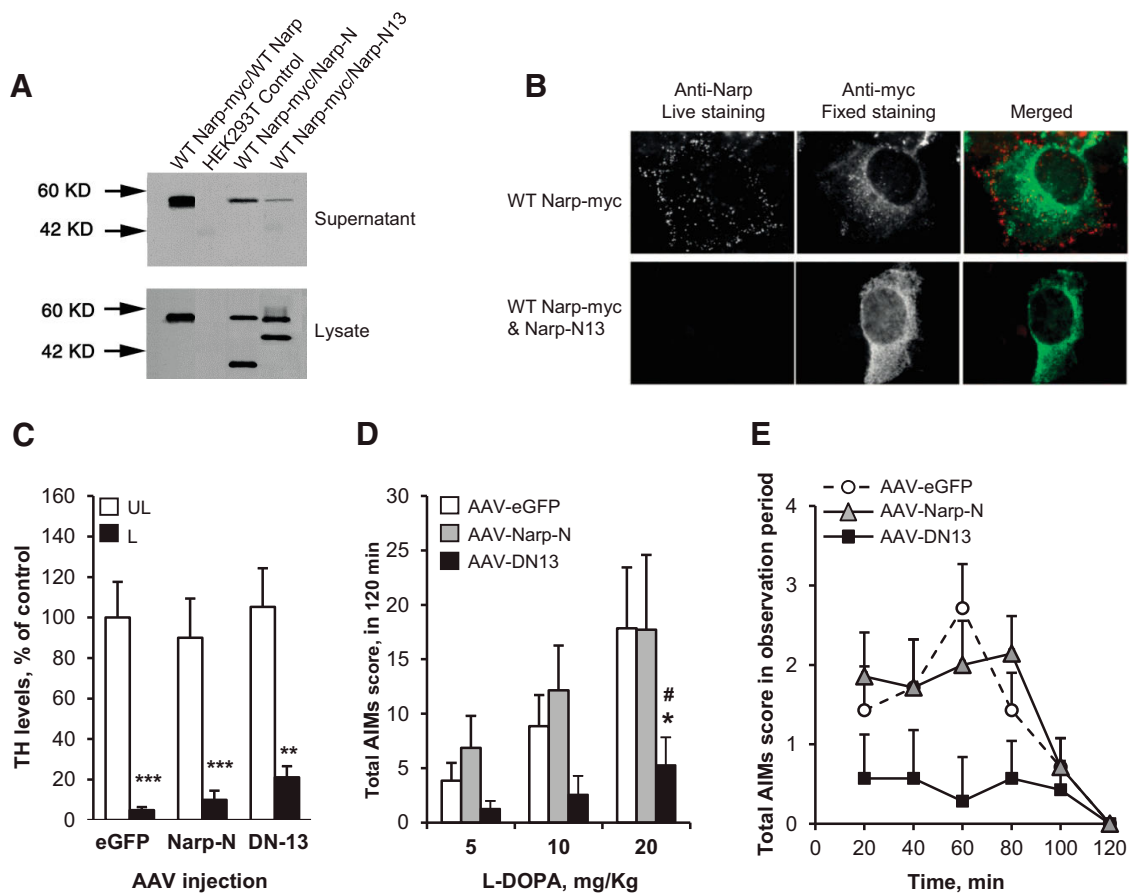


Figure 8. L-DOPA-induced dyskinesia in mice injected with AAV-Narp-N, AAV-DN13, or AAV-GFP in the striatum. Narp deletion constructs act as dominant negatives for secretion of WT Narp. **A**, Narp constructs were expressed in combination with WT Narp in HEK293 cells and, after 48 h, Narp proteins were examined by Western blot using Narp antibody in supernatant and cell lysate. Mutation within the pentraxin domain (Narp-N13; $\Delta 345-416$) prevents its secretion and reduces secretion of coexpressed WT Narp (lane 4). Complete deletion of the pentraxin domain (Narp-N; $\Delta 191-410$) did not prevent secretion of coexpressed WT Narp (lane 3). **B**, Narp-N13 prevents expression of WT Narp on the cell surface of HEK293 cells. Cells expressing the indicated constructs were live labeled with Narp antibody and then fixed and permeabilized and labeled with myc antibody to confirm intracellular expression of WT Narp-myc. **C–E**, Comparison of mice injected in the striatum with an AAV containing the dominant-negative Narp-N13 (AAV-DN13, $n = 7$), Narp-N (AAV-Narp-N, $n = 7$), or the green fluorescent protein (AAV-eGFP, $n = 7$). **C**, Dopamine fiber lesion was assessed by determining the striatal levels of TH by immunoblotting in the lesioned (L) and unlesioned (UL) striatum. Values are means \pm SEM. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, L versus UL side, *post hoc* Newman–Keuls test. **D**, Total AIMS score obtained after each period of treatment with L-DOPA at 5, 10, and 20 mg/kg. Total AIMS scores are the sum of scores obtained every 20 min for 2 h after L-DOPA. Data are means \pm SEM. * $p < 0.05$, AAV-DN13 versus AAV-GFP, # $p < 0.05$ AAV-DN13 versus AAV-Narp-N, *post hoc* Newman–Keuls test. **E**, Time course of AIMS score after L-DOPA at 20 mg/kg (day 15). Values are means \pm SEM.

(Andersson et al., 1999; Cenci et al., 1999; Heiman et al., 2014). Several lines of evidence support the role in LID of Δ FosB, a well characterized splice variant product of the *FosB* gene coding for a truncated stable protein. Overexpression of Δ FosB in the dopamine-denervated striatum reproduced abnormal movements when associated with L-DOPA (Cao et al., 2010), whereas overexpression of Δ JunD, a truncated form of JunD, acting as a dominant-negative form of Δ FosB decreased established LID in monkey (Berton et al., 2009). The second gene in our list, *Th*, encodes TH, the enzyme that converts tyrosine into L-DOPA. At first glance, this result may seem surprising because, in the striatum, TH protein levels are dramatically reduced after lesion of dopaminergic terminals. However, previous experiments identified a population of TH-positive neurons in the dopamine-depleted mouse striatum, which increased after L-DOPA treatment (Darmopil et al., 2008). These neurons corresponded to MSNs, in agreement with previous observations (Tashiro et al., 1989) and with a recent study showing increased TH mRNA in D1R-expressing MSNs (Heiman et al., 2014). The number of striatal TH-positive neurons correlates with the level of *FosB* and with the severity of LID in hemiparkinsonian mice (Francardo et

al., 2011; Heiman et al., 2014). Our results suggest that TH expression in striatal neurons is regulated in an ERK-dependent manner and may be implicated in the occurrence of LID. *Nedd4l* encodes an E3 ubiquitin protein ligase that mediates the ubiquitination of multiple target substrates (Harvey and Kumar, 1999). Interestingly, recent findings suggest that L-DOPA impairs ubiquitin-proteasome activity in parkinsonism through D1R and may contribute to LID development (Berthet et al., 2012). *Ccrn4l* (CCR4 carbon catabolite repression 4-like) codes for nocturnin, a circadian deadenylase that confers resistance to diet-induced obesity (Green et al., 2007) and the function of which in the brain is not characterized. Interestingly, a recent study found that *Th*, *Nedd4l*, *Ccrn4l*, *Nptx2*, and *FosB* genes are deregulated preferentially in the D1R-expressing MSNs by chronic L-DOPA treatment (Heiman et al., 2014).

We focused on *Nptx2*, the most significantly differently expressed gene between highly and weakly dyskinetic mice after *FosB*. We found that AIMS generated by chronic administration of L-DOPA were significantly reduced in Narp KO mice, making it a prime candidate for the generation of LID. Moreover, expression of a dominant-negative form of Narp dramatically improved

LID in lesioned WT mice. *Nptx2* encodes Narp, a member of the neuronal pentraxin family also including neuronal pentraxin 1 (NP1) and the neuronal pentraxin receptor (NPR). *Nptx2* is an IEG induced by neuronal activation (Tsui et al., 1996) and by D1R stimulation in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats (Berke et al., 1998). Narp is a secreted protein that binds to the extracellular surface of AMPARs and regulates their synaptic clustering (O'Brien et al., 2002). In the hippocampus, Narp is enriched at excitatory synapses on parvalbumin interneurons (Chang et al., 2010). Narp and NP1 enhance glutamate signaling by clustering AMPA receptors and NPR mediates endocytosis of surface AMPARs during mGluR1-dependent LTD (Cho et al., 2008). Considering its crucial role in the homeostasis of synaptic plasticity, Narp overexpression after L-DOPA treatment may play a role in LID development by promoting abnormal plasticity of corticostriatal synapses through postsynaptic AMPAR clustering (Kobylecki et al., 2010) and may participate in ERK-dependent dysregulation of striatal synaptic plasticity (Cerovic et al., 2014). Our experiments showing decreased LID intensity in Narp KO mice or after expression of a dominant-negative form of Narp in the striatum support this hypothesis. Interestingly, increased Narp mRNA levels have been reported in the prefrontal cortex and substantia nigra of PD patients, with increased Narp immunoreactivity in Lewy bodies (Moran et al., 2008). Although the relevance of these findings for the development of LID remains to be determined, they may indicate a particular reactivity of Narp expression after dopamine depletion. Narp has also been found to play a role in long-term behavioral alterations associated with chronic stimulation of dopamine transmission, such as cocaine-induced behaviors (Pacchioni, 2009a, 2009b). It will be important in future studies to determine how Narp, and possibly other neuronal pentraxin family members, regulate the stability of synaptic plasticity that underlies rapid and long-lasting changes in behavior related to dopamine depletion and L-DOPA therapy.

Our results confirm that a major effect of L-DOPA in the dopamine-depleted striatum is the induction of a molecular signature corresponding to intracellular signaling cascades regulating synaptic plasticity. The acute administration of L-DOPA regulates genes encoding positive and negative regulators of the D1R/PKA/DARPP-32/ERK cascades that most likely result in a global negative feedback, which may explain its progressive downregulation after repeated administration. We identified Narp as a candidate for the early development of LID, suggesting that the homeostasis of glutamate receptors at corticostriatal and/or thalamostriatal synapses is an important element of the maladaptive plasticity that leads to LID. Although extrapolation to human pathology has to be very cautious due to the intrinsic limitation of the animal model used in this study, early molecular events induced during the “induction” phase of L-DOPA treatment, such as Narp secretion, could be attractive targets for therapeutic intervention aimed at preventing LID occurrence in patients with PD.

References

- Alcacer C, Santini E, Valjent E, Gaven F, Girault JA, Hervé D (2012) $G\alpha(olf)$ mutation allows parsing the role of cAMP-dependent and extracellular signal-regulated kinase-dependent signaling in L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia. *J Neurosci* 32:5900–5910. [CrossRef Medline](#)
- Andersson M, Hilbertson A, Cenci MA (1999) Striatal fosB expression is causally linked with L-DOPA-induced abnormal involuntary movements and the associated upregulation of striatal prodynorphin mRNA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 6:461–474. [CrossRef Medline](#)
- Andersson M, Westin JE, Cenci MA (2003) Time course of striatal DeltaFosB-like immunoreactivity and prodynorphin mRNA levels after discontinuation of chronic dopaminomimetic treatment. *Eur J Neurosci* 17:661–666. [CrossRef Medline](#)
- Aubert I, Guigoni C, Håkansson K, Li Q, Dovero S, Barthe N, Bioulac BH, Gross CE, Fisone G, Bloch B, Bezard E (2005) Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol* 57:17–26. [CrossRef Medline](#)
- Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, Fisone G, Nestler EJ, Greengard P (2010) Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14845–14850. [CrossRef Medline](#)
- Berke JD, Paletzki RF, Aronson GJ, Hyman SE, Gerfen CR (1998) A complex program of striatal gene expression induced by dopaminergic stimulation. *J Neurosci* 18:5301–5310. [Medline](#)
- Berthet A, Bezard E, Porras G, Fasano S, Barroso-Chinea P, Dehay B, Martinez A, Thiolat ML, Nosten-Bertrand M, Giros B, Baufretton J, Li Q, Bloch B, Martin-Negrier ML (2012) L-DOPA impairs proteasome activity in parkinsonism through D1 dopamine receptor. *J Neurosci* 32:681–691. [CrossRef Medline](#)
- Berton O, Guigoni C, Li Q, Bioulac BH, Aubert I, Gross CE, Dileone RJ, Nestler EJ, Bezard E (2009) Striatal overexpression of DeltaJunD resets L-DOPA-induced dyskinesia in a primate model of Parkinson disease. *Biol Psychiatry* 66:554–561. [CrossRef Medline](#)
- Bjartmar L, Huberman AD, Ullian EM, Renteria RC, Liu X, Xu W, Prezioso J, Susman MW, Stellwagen D, Stokes CC, Cho R, Worley P, Malenka RC, Ball S, Peachey NS, Copenhagen D, Chapman B, Nakamoto M, Barres BA, Perin MS (2006) Neuronal pentraxins mediate synaptic refinement in the developing visual system. *J Neurosci* 26:6269–6281. [CrossRef Medline](#)
- Calabresi P, Gubellini P, Centonze D, Picconi B, Bernardi G, Chergui K, Svenningsson P, Fienberg AA, Greengard P (2000) Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32 kDa controls both striatal long-term depression and long-term potentiation, opposing forms of synaptic plasticity. *J Neurosci* 20:8443–8451. [Medline](#)
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M (2007) Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 30:211–219. [CrossRef Medline](#)
- Calon F, Hadj Tahar A, Blanchet PJ, Morissette M, Grondin R, Goulet M, Doucet JP, Robertson GS, Nestler E, Di Paolo T, Bédard PJ (2000) Dopamine-receptor stimulation: biobehavioral and biochemical consequences. *Trends Neurosci* 23:S92–S100. [CrossRef Medline](#)
- Cao X, Yasuda T, Uthayathas S, Watts RL, Mouradian MM, Mochizuki H, Papa SM (2010) Striatal overexpression of DeltaFosB reproduces chronic levodopa-induced involuntary movements. *J Neurosci* 30:7335–7343. [CrossRef Medline](#)
- Cenci MA, Konradi C (2010) Maladaptive striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Prog Brain Res* 183:209–233. [CrossRef Medline](#)
- Cenci MA, Tranberg A, Andersson M, Hilbertson A (1999) Changes in the regional and compartmental distribution of FosB- and JunB-like immunoreactivity induced in the dopamine-denervated rat striatum by acute or chronic L-DOPA treatment. *Neuroscience* 94:515–527. [CrossRef Medline](#)
- Cerovic M, Bagetta V, Pendolino V, Ghiglieri V, Fasano S, Morella I, Hardingham N, Heuer A, Papale A, Marchisella F, Giampà C, Calabresi P, Picconi B, Brambilla R (2014) Derangement of Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) dependent striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Biol Psychiatry*. Advance online publication. doi:10.1016/j.biopsych.2014.04.002. [CrossRef Medline](#)
- Chang MC, Park JM, Pelkey KA, Grabenstatter HL, Xu D, Linden DJ, Sutula TP, McBain CJ, Worley PF (2010) Narp regulates homeostatic scaling of excitatory synapses on parvalbumin-expressing interneurons. *Nat Neurosci* 13:1090–1097. [CrossRef Medline](#)
- Cho RW, Park JM, Wolff SB, Xu D, Hopf C, Kim JA, Reddy RC, Petralia RS, Perin MS, Linden DJ, Worley PF (2008) mGluR1/5-dependent long-term depression requires the regulated ectodomain cleavage of neuronal pentraxin NPR by TACE. *Neuron* 57:858–871. [CrossRef Medline](#)
- Corvol JC, Muriel MP, Valjent E, Féger J, Hanoun N, Girault JA, Hirsch EC, Hervé D (2004) Persistent increase in olfactory type G-protein alpha subunit levels may underlie D1 receptor functional hypersensitivity in Parkinson disease. *J Neurosci* 24:7007–7014. [CrossRef Medline](#)
- Darmopil S, Muñetón-Gómez VC, de Ceballos ML, Bernson M, Moratalla R (2008) Tyrosine hydroxylase cells appearing in the mouse striatum after

- dopamine denervation are likely to be projection neurones regulated by L-DOPA. *Eur J Neurosci* 27:580–592. [CrossRef Medline](#)
- Darmopil S, Martin AB, De Diego IR, Ares S, Moratalla R (2009) Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation. *Biol Psychiatry* 66:603–613. [CrossRef Medline](#)
- Ding Y, Won L, Britt JP, Lim SA, McGehee DS, Kang UJ (2011) Enhanced striatal cholinergic neuronal activity mediates L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:840–845. [CrossRef Medline](#)
- During MJ, Young D, Baer K, Lawlor P, Klugmann M (2003) Development and optimization of adeno-associated virus vector transfer into the central nervous system. *Methods Mol Med* 76:221–236. [Medline](#)
- Duvoisin RC (1974) Variations in the “on-off” phenomenon. *Adv Neurol* 5:339–340. [Medline](#)
- El Atifi-Borel M, Buggia-Prevot V, Platet N, Benabid AL, Berger F, Sgambato-Faure V (2009) De novo and long-term L-Dopa induce both common and distinct striatal gene profiles in the hemiparkinsonian rat. *Neurobiol Dis* 34:340–350. [CrossRef Medline](#)
- Fasano S, Bezard E, D’Antoni A, Francardo V, Indrigo M, Qin L, Doveró S, Cerovic M, Cenci MA, Brambilla R (2010) Inhibition of Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) signaling in the striatum reverts motor symptoms associated with L-DOPA-induced dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:21824–21829. [CrossRef Medline](#)
- Francardo V, Recchia A, Popovic N, Andersson D, Nissbrandt H, Cenci MA (2011) Impact of the lesion procedure on the profiles of motor impairment and molecular responsiveness to L-DOPA in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson’s disease. *Neurobiol Dis* 42:327–340. [CrossRef Medline](#)
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250:1429–1432. [CrossRef Medline](#)
- Gerfen CR, Miyachi S, Paletzki R, Brown P (2002) D1 dopamine receptor supersensitivity in the dopamine-depleted striatum results from a switch in the regulation of ERK1/2/MAP kinase. *J Neurosci* 22:5042–5054. [Medline](#)
- Gerfen CR, Paletzki R, Worley P (2008) Differences between dorsal and ventral striatum in Drd1a dopamine receptor coupling of dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein-32 to activation of extracellular signal-regulated kinase. *J Neurosci* 28:7113–7120. [CrossRef Medline](#)
- Green CB, Douris N, Kojima S, Strayer CA, Fogerty J, Lourim D, Keller SR, Besharse JC (2007) Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:9888–9893. [CrossRef Medline](#)
- Harvey KF, Kumar S (1999) Nedd4-like proteins: an emerging family of ubiquitin-protein ligases implicated in diverse cellular functions. *Trends Cell Biol* 9:166–169. [CrossRef Medline](#)
- Heiman M, Heilbut A, Francardo V, Kulicke R, Fenster RJ, Kolaczky ED, Mesirov JP, Surmeier DJ, Cenci MA, Greengard P (2014) Molecular adaptations of striatal spiny projection neurons during levodopa-induced dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:4578–4583. [CrossRef Medline](#)
- Hervé D, Lévi-Strauss M, Marey-Semper I, Verney C, Tassin JP, Glowinski J, Girault JA (1993) G(olf) and Gs in rat basal ganglia: possible involvement of G(olf) in the coupling of dopamine D1 receptor with adenylyl cyclase. *J Neurosci* 13:2237–2248. [Medline](#)
- Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA (2009a) Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID Bioinformatics Resources. *Nat Protoc* 4:44–57. [Medline](#)
- Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA (2009b) Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res* 37:1–13. [CrossRef Medline](#)
- Huot P, Lévesque M, Parent A (2007) The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson’s disease and Huntington’s chorea. *Brain* 130:222–232. [CrossRef Medline](#)
- Jenner P (2008) Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci* 9:665–677. [CrossRef Medline](#)
- Kobylecki C, Cenci MA, Crossman AR, Ravenscroft P (2010) Calcium-permeable AMPA receptors are involved in the induction and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson’s disease. *J Neurochem* 114:499–511. [CrossRef Medline](#)
- Kreitzer AC, Malenka RC (2007) Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson’s disease models. *Nature* 445:643–647. [CrossRef Medline](#)
- Lebel M, Chagniel L, Bureau G, Cyr M (2010) Striatal inhibition of PKA prevents levodopa-induced behavioural and molecular changes in the hemiparkinsonian rat. *Neurobiol Dis* 38:59–67. [CrossRef Medline](#)
- Lindgren HS, Ohlin KE, Cenci MA (2009) Differential involvement of D1 and D2 dopamine receptors in L-DOPA-induced angiogenic activity in a rat model of Parkinson’s disease. *Neuropsychopharmacology* 34:2477–2488. [CrossRef Medline](#)
- Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA (2002) Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson’s disease. *Eur J Neurosci* 15:120–132. [CrossRef Medline](#)
- Lundblad M, Picconi B, Lindgren H, Cenci MA (2004) A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 16:110–123. [CrossRef Medline](#)
- Lundblad M, Usiello A, Carta M, Håkansson K, Fisone G, Cenci MA (2005) Pharmacological validation of a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. *Exp Neurol* 194:66–75. [CrossRef Medline](#)
- Meurers BH, Dziewczapolski G, Shi T, Bittner A, Kamme F, Shults CW (2009) Dopamine depletion induces distinct compensatory gene expression changes in DARPP-32 signal transduction cascades of striatonigral and striatopallidal neurons. *J Neurosci* 29:6828–6839. [CrossRef Medline](#)
- Moran LB, Hickey L, Michael GJ, Derkacs M, Christian LM, Kalaitzakis ME, Pearce RK, Graeber MB (2008) Neuronal pentraxin II is highly upregulated in Parkinson’s disease and a novel component of Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 115:471–478. [CrossRef Medline](#)
- Nadjar A, Gerfen CR, Bezard E (2009) Priming for L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson’s disease: a feature inherent to the treatment or the disease? *Prog Neurobiol* 87:1–9. [CrossRef Medline](#)
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW (2000) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease: problems with the current model. *Ann Neurol* 47:S22–S32; discussion S32–S34. [Medline](#)
- O’Brien R, Xu D, Mi R, Tang X, Hopf C, Worley P (2002) Synaptically targeted Narp plays an essential role in the aggregation of AMPA receptors at excitatory synapses in cultured spinal neurons. *J Neurosci* 22:4487–4498. [Medline](#)
- Pacchioni AM, Kalivas PW (2009a) The role of AMPAR trafficking mediated by neuronal pentraxins in cocaine-induced neuroadaptations. *Mol Cell Pharmacol* 1:183–192. [CrossRef Medline](#)
- Pacchioni AM, Vallone J, Worley PF, Kalivas PW (2009b) Neuronal pentraxins modulate cocaine-induced neuroadaptations. *J Pharmacol Exp Ther* 328:183–192. [CrossRef Medline](#)
- Pavón N, Martín AB, Mendiola A, Moratalla R (2006) ERK phosphorylation and FosB expression are associated with L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *Biol Psychiatry* 59:64–74. [CrossRef Medline](#)
- Paxinos G, Franklin KBJ (2001) The mouse brain in stereotaxic coordinates, Ed 2. San Diego: Academic.
- Picconi B, Centonze D, Håkansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, Cenci MA, Calabresi P (2003) Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 6:501–506. [CrossRef Medline](#)
- Putterman DB, Munhall AC, Kozell LB, Belknap JK, Johnson SW (2007) Evaluation of levodopa dose and magnitude of dopamine depletion as risk factors for levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson’s disease. *J Pharmacol Exp Ther* 323:277–284. [CrossRef Medline](#)
- Rangel-Barajas C, Silva I, López-Santiago LM, Aceves J, Erlij D, Florán B (2011) L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats is associated with up-regulation of adenylyl cyclase type V/VI and increased GABA release in the substantia nigra reticulata. *Neurobiol Dis* 41:51–61. [CrossRef Medline](#)
- Saeed AI, Sharov V, White J, Li J, Liang W, Bhagabati N, Braisted J, Klapa M, Currier T, Thiagarajan M, Sturn A, Snuffin M, Rezantsev A, Popov D, Ryltsov A, Kostukovich E, Borisovsky I, Liu Z, Vinsavich A, Trush V, Quackenbush J (2003) TM4: a free, open-source system for microarray data management and analysis. *Biotechniques* 34:374–378. [Medline](#)
- Santini E, Valjent E, Usiello A, Carta M, Borgkvist A, Girault JA, Hervé D, Greengard P, Fisone G (2007) Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 27:6995–7005. [CrossRef Medline](#)

- Santini E, Alcacer C, Cacciatore S, Heiman M, Hervé D, Greengard P, Girault JA, Valjent E, Fisone G (2009a) L-DOPA activates ERK signaling and phosphorylates histone H3 in the striatonigral medium spiny neurons of hemiparkinsonian mice. *J Neurochem* 108:621–633. [CrossRef Medline](#)
- Santini E, Heiman M, Greengard P, Valjent E, Fisone G (2009b) Inhibition of mTOR signaling in Parkinson's disease prevents L-DOPA-induced dyskinesia. *Sci Signal* 2:ra36. [CrossRef Medline](#)
- Santini E, Sgambato-Faure V, Li Q, Savasta M, Dovero S, Fisone G, Bezaud E (2010) Distinct changes in cAMP and extracellular signal-regulated protein kinase signalling in L-DOPA-induced dyskinesia. *PLoS One* 5:e12322. [CrossRef Medline](#)
- Santini E, Feyder M, Gangarossa G, Bateup HS, Greengard P, Fisone G (2012) Dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32-kDa (DARPP-32)-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in experimental parkinsonism. *J Biol Chem* 287:27806–27812. [CrossRef Medline](#)
- Schuster S, Nadjar A, Guo JT, Li Q, Ittrich C, Hengeler B, Bezaud E (2008) The 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor lovastatin reduces severity of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements in experimental Parkinson's disease. *J Neurosci* 28:4311–4316. [CrossRef Medline](#)
- Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ (2008) Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321:848–851. [CrossRef Medline](#)
- Tashiro Y, Sugimoto T, Hattori T, Uemura Y, Nagatsu I, Kikuchi H, Mizuno N (1989) Tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons in the striatum of the rat. *Neurosci Lett* 97:6–10. [CrossRef Medline](#)
- Tsui CC, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Barnes C, Worley PF (1996) Narp, a novel member of the pentraxin family, promotes neurite outgrowth and is dynamically regulated by neuronal activity. *J Neurosci* 16:2463–2478. [Medline](#)
- Valjent E, Pascoli V, Svenningsson P, Paul S, Enslen H, Corvol JC, Stipanovich A, Caboche J, Lombroso PJ, Nairn AC, Greengard P, Hervé D, Girault JA (2005) Regulation of a protein phosphatase cascade allows convergent dopamine and glutamate signals to activate ERK in the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:491–496. [CrossRef Medline](#)
- Westin JE, Vercammen L, Strome EM, Konradi C, Cenci MA (2007) Spatiotemporal pattern of striatal ERK1/2 phosphorylation in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia and the role of dopamine D1 receptors. *Biol Psychiatry* 62:800–810. [CrossRef Medline](#)
- Xu D, Hopf C, Reddy R, Cho RW, Guo L, Lanahan A, Petralia RS, Wenthold RJ, O'Brien RJ, Worley P (2003) Narp and NP1 form heterocomplexes that function in developmental and activity-dependent synaptic plasticity. *Neuron* 39:513–528. [Medline](#)

II. Mécanismes de régulation de Narp dans le striatum

Après avoir démontré le rôle de Narp dans le développement des dyskinésies nous avons voulu étudier les mécanismes de sa régulation dans le striatum. La plupart des études portant sur Narp ont été effectuées dans l'hippocampe et peu de données existent sur son rôle dans le striatum. Dans un premier temps nous avons voulu étudier les mécanismes de régulation de l'expression de Narp, puis nous nous sommes intéressés à la spécificité neuronale de son expression au sein du striatum.

Expression de Narp après un traitement aigu par la L-DOPA

Des souris WT lésées à la 6-OHDA ont reçu une injection de L-DOPA ou de solution saline (NaCl, 9g/L) afin d'étudier l'expression de Narp après une stimulation dopaminergique aiguë. Nous avons étudié l'expression du gène par qRT-PCR et nous avons ainsi confirmé les résultats obtenus par micro-array. **L'expression de l'ARNm *Nptx2* est augmentée 3h après l'injection aiguë de L-DOPA dans le striatum lésé** (ANOVA à deux facteurs ; effet lésion : $F_{(1,14)} = 18.58$, $p = 0.0007$; effet traitement : $F_{(1,14)} = 18.05$, $p = 0.0008$; interaction lésion x traitement : $F_{(1,14)} = 10.19$, $p = 0.0065$. le test post-hoc montre une différence significative entre le côté NL et le côté L pour le traitement par la L-DOPA, $p < 0.001$) (**Figure 36.A**). En revanche, l'expression de la protéine n'est pas modifiée par le traitement et ne varie pas non plus entre le côté non lésé du striatum et le côté lésé après un traitement par de la solution saline (ANOVA à deux facteurs ; effet lésion : $F_{(1,20)} = 0.01$, $p = 0.911$; effet traitement : $F_{(1,20)} = 4.3$, $p = 0.051$; interaction lésion x traitement : $F_{(1,20)} = 0.01$, $p = 0.0928$) (**Figure 36.B**). Ces résultats indiquent que **l'augmentation d'expression de la protéine n'est pas détectable** que ce soit après la dénervation dopaminergique ou après une injection aiguë de L-DOPA.

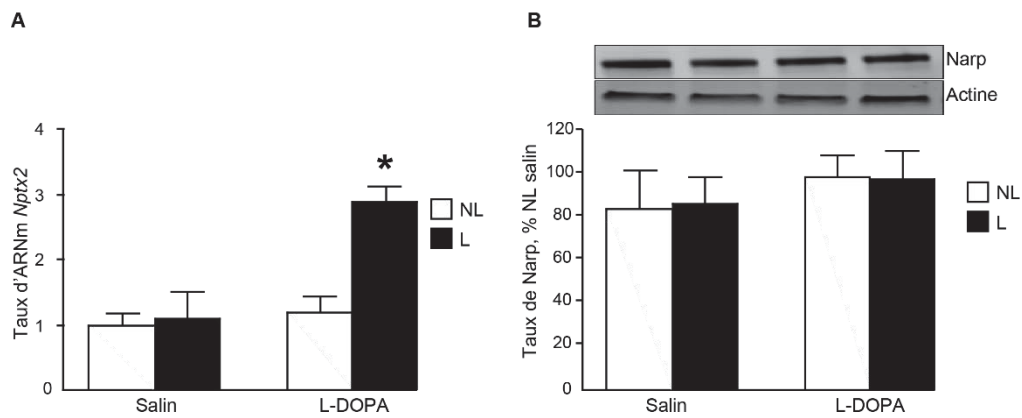


Figure 36. Expression de *Nptx2* et de Narp induite par une injection aigue de L-DOPA

A. Expression de *Nptx2* dans le striatum non lésé (NL, blanc) et dans le striatum lésé (L, noir) 3 heures après une administration aigue de L-DOPA (n=4) ou d'une solution saline (n=5). Taux moyen de *Nptx2* ± sem, par rapport au côté non lésé, salin : NL=1 ± 0.2 vs L=1.1 ± 0.4. L-DOPA : NL=1.2 ± 0.2 vs L=2.9 ± 0.5 ; $p < 0.001$. **B.** Expression de Narp dans le striatum non lésé (NL, blanc) et dans le striatum lésé (L, noir) après une injection aigue de L-DOPA (n=7) ou de solution saline (n=5). Taux moyen de Narp ± sem, par rapport au côté non lésé, salin : NL=100 ± 13.3 vs L=97.6 ± 6.1 ; après une injection aigue de L-DOPA : NL=123.7 ± 8.5 vs L=123.4 ± 12.9 ; $p > 0.05$. *, $p < 0.001$. NL, non lésé. L, lésé.

Expression de Narp après un traitement chronique par la L-DOPA

Une des hypothèses permettant d'expliquer cette discordance entre les variations des taux d'ARNm et de protéine de Narp, est que la traduction de *Nptx2* est retardée par rapport à l'expression de l'ARN. Nous avons donc examiné les taux d'expression de la protéine et de l'ARN après administration chronique de L-DOPA dans le même modèle. L'expression de Narp 24 heures après la dernière injection d'un traitement chronique par la L-DOPA (escalade de dose sur 3 semaines) montrait une augmentation de taux de *Nptx2* dans le striatum lésé (Mann Withney non lésé vs lésé, $p < 0.001$). Cette augmentation n'est pas retrouvée 24 heures après une stimulation dopaminergique aigue (données non montrées). Ces résultats indiquent que l'administration chronique de L-DOPA conduit à une **accumulation de *Nptx2* dans le striatum lésé (Figure 37.A)**. Par contre, comme pour l'administration aigue de L-DOPA, le taux de la protéine Narp était inchangé entre le striatum lésé et le striatum non lésé (Mann Withney non lésé vs lésé, $p=0.836$). **Vingt-quatre heures après la dernière injection d'un traitement chronique par la L-DOPA, l'augmentation de l'expression protéique de Narp n'a donc pas été observée le striatum (Figure 37.B).**

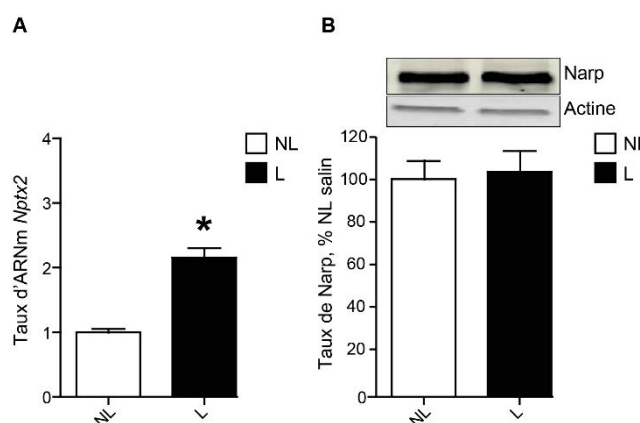


Figure 37. Expression de *Nptx2* et de Narp induite par un traitement chronique par la L-DOPA

A. Expression de *Nptx2* induite par la L-DOPA du côté non lésé (NL, blanc n=14) et du côté lésé (L noir, n=14). Taux moyen de *Nptx2* ± sem, par rapport au côté non lésé salin : NL=1 ± 0.03 vs L=2.2 ± 0.1 ; $p < 0.05$. **B.** Expression de Narp induite par la L-DOPA dans le striatum non lésé (NL blanc n=14) et du côté lésé (L noir n=14). Taux moyen de Narp ± sem, par rapport au côté non lésé salin : NL=100 ± 4.7 vs L=105.6 ± 8.8 ; $p > 0.05$. *, $p < 0.05$. NL, non lésé. L, lésé.

Cinétique d'expression de Narp après un traitement aigue par la cocaïne

Pour étudier de manière plus précise la cinétique d'expression de Narp dans le striatum, nous avons utilisé l'administration aigue de cocaïne. En effet, ce modèle expérimental est moins « lourd » que celui des lésions à la 6-OHDA et le traitement par L-DOPA, et les mêmes voies de signalisation, i.e. D1R/AMPC/DARPP-32/ERK, sont activées dans ce modèle (Murer and Moratalla, 2011). Nous avons étudié l'effet d'une injection aigue de cocaïne sur l'expression de Narp dans le striatum 1 heure, 3 heures, ou 6 heures après l'administration. Nos résultats montrent une augmentation de l'ARNm de *Nptx2* une heure après traitement (Kruskal-Wallis : $K=11.22$, $p=0.0106$). Cette augmentation est transitoire et le taux d'expression du gène retrouve son niveau d'expression basal dès 3 h après l'injection (**Figure 38.A**). Par contre, l'immunoblot réalisé sur l'homogénat de protéines ne montre aucune variation du taux de protéine (Kruskal-Wallis : $H=0.916$, $p=0.513$) (**Figure 38.B**). **La cocaïne induit donc une augmentation transitoire de l'expression du gène *Nptx2*, dans le striatum, mais, comme cela était le cas après un traitement par la L-DOPA, nous n'avons pas observé de modification d'expression protéique dans le striatum total.**

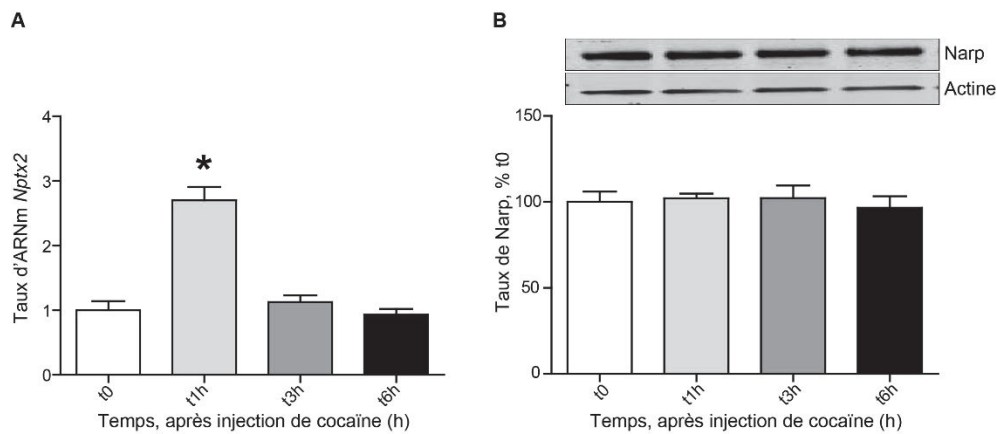


Figure 38. Expression de *Nptx2* et de *Narp* induite par une injection aigüe de cocaïne

A. Expression de *Nptx2* induite par l'administration aigüe de cocaïne à t0 (blanc n=3), t1h (gris clair, n=5), t3h (gris foncé, n=5) et à t6h (noir, n=5). Taux moyen de *Nptx2* ± sem, par rapport à t0 : t0=1 ± 0.1 ; t1h=2.7 ± 0.2 ; t3h=1.1 ± 0.1 ; t6h=0.9 ± 0.01 ; $p < 0.05$. **B.** Expression de *Narp* induite par l'administration aigüe de cocaïne à t0 (blanc n=7), t1h (gris clair, n=7), t3h (gris foncé, n=7) et à t6h (noir, n=7). Taux moyen de *Narp* ± sem, par rapport à t0 : t0=100 ± 6 ; t1h=102 ± 2.8 ; t3h=102.2 ± 7.3 ; t6h=96.5 ± 6.9 ; $p > 0.05$. * $p < 0.05$.

Expression de *Narp* dans les différentes fractions subcellulaires

Une autre hypothèse permettant d'expliquer l'absence d'observation de modification d'expression au niveau protéique, était que cette variation est faible, et a lieu dans un compartiment subcellulaire non détectable sur les homogénats de striatum total. Dans le but d'étudier l'expression *Narp* après une injection de cocaïne, dans les différents compartiments subcellulaires, nous avons réalisé des immunoblots après un protocole de fractionnement subcellulaire. Nos résultats montrent une augmentation significative de l'expression de *Narp*, 3h après l'injection de cocaïne dans la fraction P2 qui correspond à la fraction synaptosomale. Aucune modification d'expression n'est observée dans les autres fractions (Kruskal-Wallis : S2, $H=1.359$, $p=0.715$; P2, $H=8.334$, $p=0.039$; LS1, $H=1.703$, $p=0.636$; LP1, $H=3.549$, $p=0.314$; S3, $H=0.220$, $p=0.974$; P3, $H=2.742$, $p=0.433$). Ces résultats indiquent que **la cocaïne induit une augmentation d'expression de *Narp*, dans le striatum, spécifiquement au niveau des synaptosomes**. Afin de vérifier la pureté de nos fractions nous avons étudié l'expression de la calnexine et de la PSD-95 (protéine postsynaptique 95). Nous retrouvons un enrichissement de ces deux protéines au niveau des fractions P1, P2 et LP1 et une absence dans les fractions cytosolique. Ces résultats attestent de la pureté des différentes fractions (résultats non présentés).

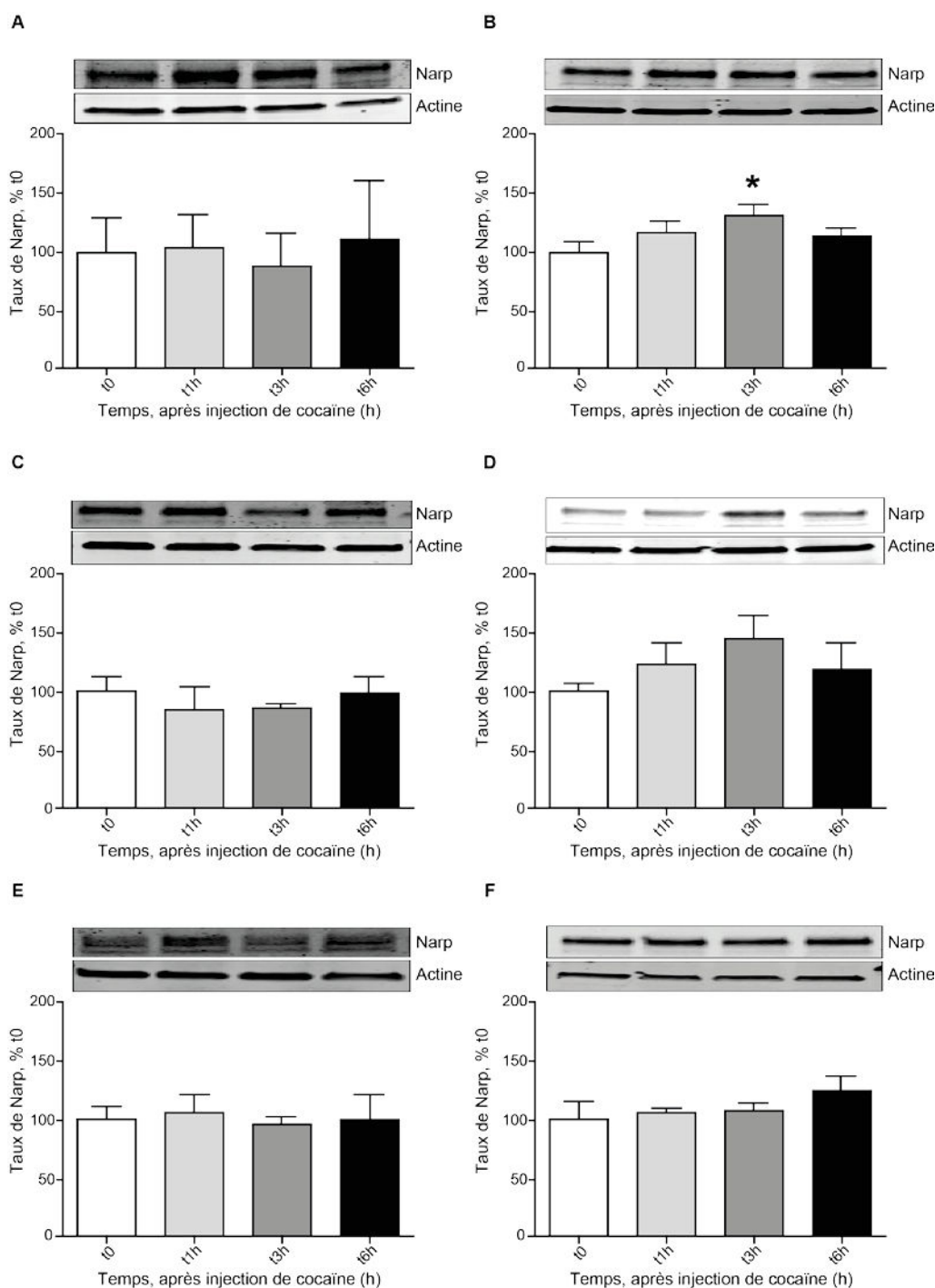


Figure 39. Expression de Narp dans différentes fractions subcellulaires

Expression de Narp induite par l'administration aiguë de cocaïne à t0 (blanc), t1h (gris clair), t3h (gris foncé) et à t6h (noir). Taux moyen de Narp \pm sem, par rapport à t0 : dans la fraction S2 (A), t0=100 \pm 28.2 ; t1h=101.4 \pm 27.2 ; t3h=85.4 \pm 26.3 ; t6h=107.4 \pm 47.4 ; n=3 par groupe ; $p > 0.05$; dans la fraction P2 (B), t0=100 \pm 7.1 ; t1h=115.5 \pm 7.1 ; t3h=129.4 \pm 6.6 ; t6h=112.1 \pm 5.2 ; n=9 par groupe ; $p < 0.05$; dans la fraction LS1 (C) : t0=100 \pm 12.4 ; t1h=82.7 \pm 20.5 ; t3h=86 \pm 1.4 ; t6h=96.8 \pm 13.9 ; n=3 par groupe ; $p > 0.05$; dans la fraction LP1 (D) : t0=100 \pm 7 ; t1h=123.6 \pm 17.6 ; t3h=144.3 \pm 19.4 ; t6h=119.2 \pm 21.3 ; n=9 par groupe ; $p > 0.05$; dans la fraction S3 (E) : t0=100 \pm 11.1 ; t1h=110.9 \pm 15.3 ; t3h=99.9 \pm 6.2 ; t6h=104.2 \pm 21.5 ; n=3 par groupe ; $p > 0.05$; dans la fraction P3 (F) : t0=100 \pm 15.6 ; t1h=102.9 \pm 3.8 ; t3h=107.2 \pm 5.2 ; t6h=124.7 \pm 11.9 ; n=3 par groupe ; $p > 0.05$. * $p < 0.05$.

Localisation cellulaire de Narp dans le striatum

Afin d'étudier la localisation cellulaire de Narp dans le striatum, nous avons réalisé des co-marquages de Narp avec différents marqueurs cellulaire de cette structure. Dans un premier temps, en condition basale, nous avons comparé la localisation du signal correspondant à Narp avec celle de DARPP-32 qui marque les deux populations de MSN. Nos résultats montrent que les cellules positives pour la DARPP-32 sont également positives pour Narp (**Figure 40.A**). Des études préliminaires réalisées sur des coupes de cerveau de souris D1- ou D2-GFP semblent confirmer l'expression de Narp dans les deux types de MSN. En effet, sur les coupes issues des souris D1-GFP, Narp co-localise avec la GFP mais est également retrouvé dans les cellules GFP négatives (**Figure 40.B**). Les mêmes observations sont faites sur les coupes issues des souris D2-GFP semblant ainsi confirmer les résultats obtenus avec DARPP-32 (données non présentées). **Narp est donc exprimé par les MSN-D1 et par les MSN-D2.**

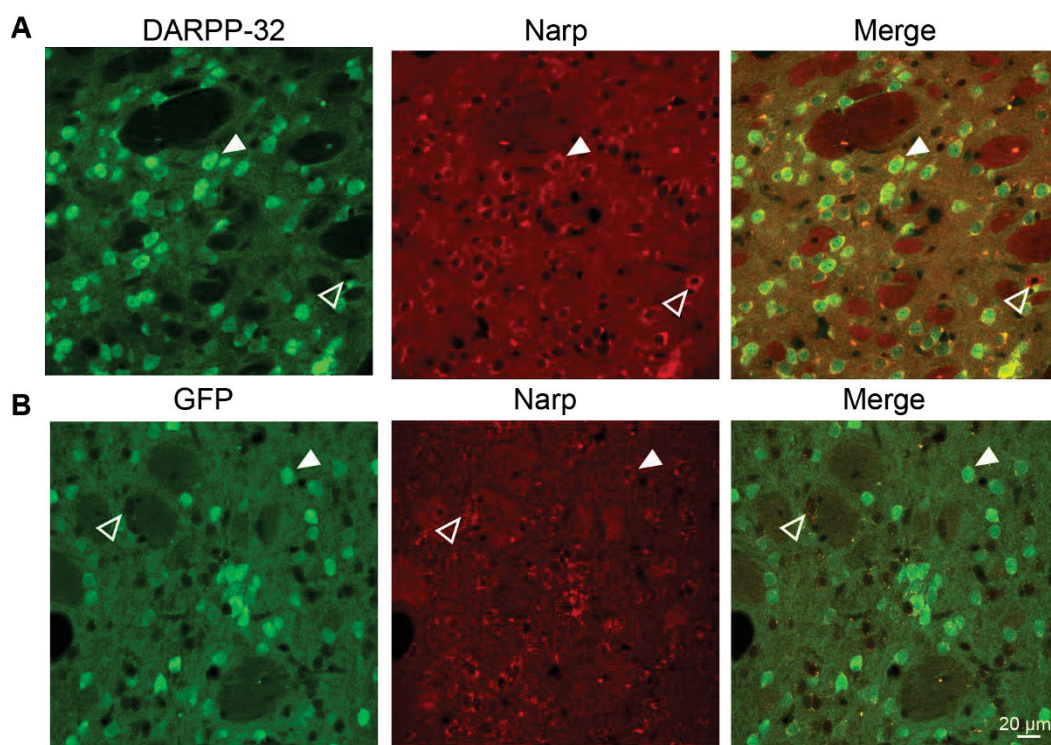


Figure 40. Expression de Narp dans les MSN-D1 et les MSN-D2

A. Double marquage Narp/DARPP-32 sur des coupes de striatum de souris WT. **B.** Double marquage Narp/GFP sur des coupes de striatum de souris D1-GFP. Les têtes de flèches pleines représentent des cellules qui co-expriment la DARPP-32 et Narp (**A**) ou la GFP et Narp (**B**). Les têtes de flèches vides indiquent les cellules Narp positives et DARPP-32 négatives (**A**) ou les cellules Narp positives et GFP négatives (**B**).

Ces expériences d'immunofluorescence nous ont également permis d'observer des cellules négatives pour la DARPP-32 et positives pour Narp suggérant qu'une autre population cellulaire du striatum pourrait exprimer la protéine (Figure 40). Dans le but d'identifier cette population neuronale, nous avons effectué un double marquage Narp/parvalbumine. Les résultats de ce marquage montrent une co-localisation très nette entre Narp et la parvalbumine qui marque les IN-PV mettant ainsi en évidence le fait que les **IN-PV expriment également Narp (Figure 41)**. Ce résultat est rapproché de ceux obtenu *in vitro* montrant une accumulation de Narp au niveau des IN-PV (Chang et al., 2010, Gu et al., 2013).

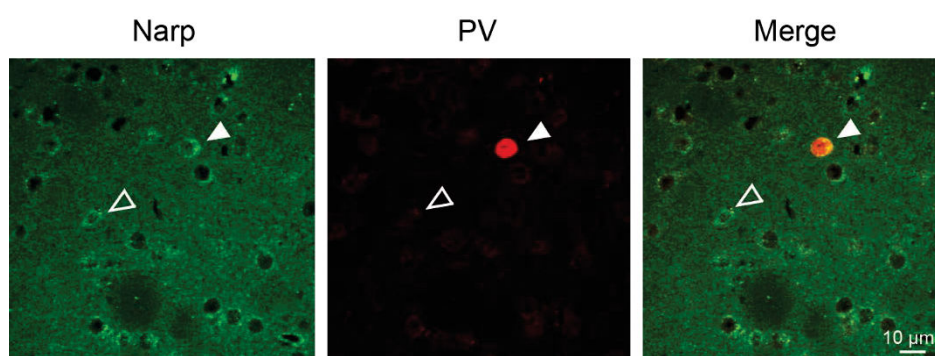


Figure 41. Expression de Narp dans les IN-PV du striatum

Double marquage Narp/PV sur des coupes de striatum issues de souris WT. Les têtes de flèches pleines représentent des cellules qui co-expriment Narp et la parvalbumine (PV). Les têtes de flèches vides indiquent les cellules Narp positives et PV négatives.

DISCUSSION

DISCUSSION

Mes travaux de thèse démontrent pour la première fois l'existence d'un lien entre l'expression striatale de *Narp* et l'apparition des dyskinésies induites par la L-DOPA. Dans la première partie de mon travail, j'ai confirmé par qRT-PCR, l'augmentation de l'expression de *Nptx2* préalablement observée par micro-array dans le striatum lésé, après une injection de L-DOPA. L'induction de *Nptx2* est dépendante de l'activation de ERK, et est associée à l'intensité des dyskinésies.

L'utilisation d'un modèle murin d'inactivation de *Narp*, les souris *Narp*-KO, m'a permis d'étudier l'effet de la perte totale d'expression de ce gène dans le contexte des dyskinésies induites par la L-DOPA. J'ai pu montrer chez ces animaux, que l'abolition de l'expression de *Narp* est associée à une diminution de l'intensité des dyskinésies. L'ensemble de mes données comportementales a ainsi permis de mettre en évidence pour la première fois, une implication de *Narp* dans l'induction de ces dyskinésies. J'ai également montré que le blocage de la sécrétion de *Narp* dans le striatum, via l'injection d'un dominant négatif, conduit à une diminution des mouvements anormaux chez des animaux sauvages lésés puis traités par la L-DOPA. Ces derniers résultats suggèrent très fortement que l'implication de *Narp* dans les dyskinésies dépend spécifiquement de son expression dans cette structure.

Enfin, mes travaux apportent des informations supplémentaires sur la localisation cellulaire de *Narp* dans le striatum de souris : la protéine est retrouvée dans les deux populations de MSN ainsi que dans les IN-PV. Afin de préciser les mécanismes de régulation de *Narp*, j'ai utilisé un modèle d'administration aigue de cocaïne dans lequel on retrouve une augmentation de l'expression de *Nptx2* dans le striatum. Ceci suggère que l'augmentation d'expression du gène n'est pas spécifique du modèle utilisé mais dépend, plus généralement, d'une stimulation dopaminergique des MSN. Ce modèle m'a finalement permis de montrer que l'augmentation de l'expression protéique au niveau du striatum, a lieu de manière spécifique dans la fraction synaptosomale.

Choix du modèle d'étude

L'utilisation du modèle de souris lésées à la 6-OHDA nous a permis d'induire des dyskinésies à la suite d'un traitement par la L-DOPA. Parmi les deux procédures de lésions proposées par Lundblad, nous avons choisi l'injection intrastriatale de 6-OHDA qui présente un taux de mortalité moins important que l'injection au niveau du faisceau médian du télencéphale (Lundblad et al., 2004, Grealish et al., 2010). De plus, les lésions intra-striatales induisent une grande variabilité en ce qui concerne l'extension de la lésion. La susceptibilité des animaux à développer des dyskinésies est elle aussi très variable et rapproche ainsi notre modèle de la pathologie humaine qui présente une grande variabilité interindividuelle. Enfin, le caractère unilatéral des lésions que j'ai effectuées permet de comparer l'expression des gènes ou des protéines du striatum lésé au striatum non lésé, constituant ainsi un bon contrôle interne.

Régulation de l'expression de *Nptx2* dans le striatum

L'augmentation de l'expression de *Nptx2* dans le striatum après stimulation dopaminergique est en accord avec les résultats de plusieurs études. D'abord, Berke a identifié *Nptx2* comme étant un IEG dont l'expression est induite par l'activité neuronale et par la stimulation des D1R, dans le striatum de rats lésés à la 6-OHDA (Berke et al., 1998). Dans cette étude, l'induction de *Nptx2* est maximale 4 heures après l'injection d'un agoniste des D1R et persiste jusqu'à 8 heures. Ensuite, l'analyse du transcriptome réalisée sur des souris BAC-TRAP lésées à la 6-OHDA, montre également une augmentation de l'expression de *Nptx2* 2 heures après la dernière injection d'un traitement chronique par la L-DOPA (Heiman et al., 2014). De manière intéressante, cette augmentation semble avoir principalement lieu dans les MSN-D1 (Heiman et al., 2014). Nos données montrent en plus, que l'administration chronique de L-DOPA induit l'accumulation de *Nptx2* dans le striatum.

L'étude de Heiman suggère que la dénervation dopaminergique suffit à induire une augmentation de l'expression de *Nptx2*, spécifiquement dans les MSN-D2 (Heiman et al., 2014). Dans notre étude nous n'observons cependant aucune variation d'expression de *Nptx2* entre le striatum lésé et le striatum non lésé de souris traitées par la solution saline (**Figure 36.A**).

Cette apparente contradiction peut s'expliquer par une augmentation trop faible de *Nptx2* dans les MSN-D2 ne permettant pas d'être détectée dans nos expériences sur striatum total. En effet, le prélèvement de micro-disques ne permet pas d'étudier le transcriptome des deux populations de MSN de façon distincte. En revanche, cette méthode a l'avantage de sa spécificité régionale. J'ai ainsi pu observer les modifications transcriptionnelles spécifiques du striatum dorsal, lieu où prennent place les mécanismes moléculaires associés aux dyskinésies.

Localisation cellulaire et subcellulaire de Narp dans le striatum

Bien que Narp soit également exprimé dans d'autres structures que le striatum (voir ci-après), il est clair que la modulation de son expression au sein des neurones du striatum joue un rôle crucial dans les mécanismes cellulaires induisant les dyskinésies. Nos résultats, associés aux observations de Heiman laissent penser qu'après une stimulation dopaminergique, Narp pourrait voir son expression augmenter, spécifiquement dans les MSN-D1 (Heiman et al., 2014). Par ailleurs nous avons montré que l'augmentation de l'expression de *Nptx2* est sous le contrôle de ERK, activé essentiellement dans les MSN-D1 après une injection de L-DOPA. Nous pouvons ainsi envisager que l'expression de Narp est augmentée dans les MSN-D1 après une stimulation dopaminergique, et que la protéine est ensuite sécrétée par ces neurones. Des expériences sont en cours dans le laboratoire afin d'étudier l'effet de la cocaïne sur le changement de localisation de Narp dans le striatum. La localisation subcellulaire de Narp et son mode d'action restent néanmoins à déterminer.

L'identification des cellules « cibles » de Narp est rendue difficile par l'action extracellulaire de cette protéine qui suit sa sécrétion via des mécanismes encore non-élucidés. Dans l'hippocampe, Narp est enrichi au niveau des synapses excitatrices des IN-PV. En revanche, peu de données existent sur l'origine de Narp, i.e. les cellules capables de le sécréter. La résolution des immunomarquages sur coupes de striatum permet difficilement d'observer la localisation subcellulaire des protéines. J'ai néanmoins pu montrer que Narp est présent dans les corps cellulaires des IN-PV mais également dans ceux des MSN-D1 et des MSN-D2.

D'une façon surprenante, l'administration de L-DOPA ou de cocaïne ne modifie ni le nombre de neurones exprimant NARP (données non présentées) ni la quantité protéique de Narp observée par western blot (**Figure 36.B, Figure 37.B, Figure 38.B**). Ces données sont relativement inattendues au vu de l'augmentation de l'ARNm *Nptx2* observée dans les mêmes conditions.

Les méthodes de détection des ARNm et des protéines présentant des sensibilités différentes, il est envisageable que l'augmentation de la quantité de protéine issue de la traduction des ARNm ait été en dessous du seuil de détection du western blot. D'autre part, la détection de protéine par western blot, à partir d'homogénat de tissus, n'est pas adaptée pour mettre en évidence une augmentation d'expression qui serait très localisée, d'autant plus si la molécule est sécrétée.

En vue de préciser la localisation subcellulaire de Narp, j'ai réalisé des immunoblots après fractionnement subcellulaire. Narp étant impliqué dans la fonction synaptique, il n'a pas été surprenant d'observer son enrichissement dans la fraction synaptosomale en condition basale (données non présentées). Ce protocole de fractionnement m'a permis de mettre en évidence une augmentation de Narp, spécifique des synaptosomes, après une injection aigüe de cocaïne. Ces résultats montrent que l'augmentation de l'expression de Narp est localisée.

Les synaptosomes obtenus par fractionnement subcellulaire contiennent les éléments pré- et postsynaptiques (Hallett et al., 2008). La limite de cette technique nous amène à nous interroger sur l'origine et les cibles cellulaires de Narp dans le striatum et nous laisse envisager deux mécanismes potentiels qui pourraient expliquer l'augmentation de Narp que nous observons dans les synaptosomes. Cette augmentation pourrait être due à 1) l'accumulation ou à la sécrétion de Narp au niveau des boutons présynaptiques ou 2) à une accumulation intracellulaire dans l'élément postsynaptique, au niveau de la synapse.

Le premier mécanisme soulève de nombreuses questions à commencer par la structure d'origine des terminaisons axonales dans lesquelles Narp s'accumulerait. Il pourrait s'agir de terminaisons corticales. Les hybridations *in situ* de Berke montrent une expression de *Nptx2* au niveau du cortex et constituent ainsi un argument en faveur de cette hypothèse (Berke et al., 1998).

L'expression du gène dans le cortex pourrait être suivie de l'expression de la protéine Narp qui serait alors transportée le long de l'axone avant d'être sécrétée dans le striatum.

Des résultats préliminaires, obtenus dans le laboratoire, suggèrent une augmentation de l'expression de *Nptx2*, dans le cortex, induite par un traitement chronique par la L-DOPA ou par une injection aigüe de cocaïne (données non montrées). Ces premières observations sont en contradiction avec l'étude de Berke qui ne montrait aucune variation de *Nptx2* dans cette structure, après le traitement aigüe par un agoniste des D1R (Berke et al., 1998). Cependant, la stimulation dopaminergique induite par l'injection intrastriatale d'un agoniste des D1R ne peut être comparée à une administration systémique de cocaïne ou de L-DOPA. Selon ce mécanisme, l'augmentation de Narp dans les synaptosomes serait indépendante de l'augmentation de l'expression du gène que nous observons dans le striatum. Cette hypothèse est cependant rendue séduisante par le fait que Narp pourrait alors être sécrété au niveau de la synapse cortico-striatale, connue pour être impliquée dans les dyskinésies.

Selon le second mécanisme, Narp serait accumulé au niveau postsynaptique, dans les dendrites des MSN. Dans ce cas, l'augmentation du taux protéique de Narp rendrait compte de l'augmentation de l'expression de *Nptx2* observée dans ces neurones. Le rôle de Narp dans la transmission glutamatergique rend sa libération et sa fonction au niveau des terminaisons GABAergiques des MSN peu envisageables. Même si aucunes données ne le suggère pour le moment, nous pouvons envisager que l'accumulation postsynaptique de Narp soit suivie d'une sécrétion dendritique.

Enfin, l'implication des IN-PV dans l'augmentation de Narp au niveau des synaptosomes, reste également à élucider. Bien qu'étant possible, la libération de Narp au niveau des terminaisons axonales des IN-PV est difficile à envisager étant donné la nature GABAergique des synapses formées par ces interneurones. Des travaux supplémentaires permettant de préciser les mécanismes et les lieux de sécrétion de Narp sont donc nécessaires.

Expression extra-striatale de Narp

Le striatum tient indéniablement une place centrale dans la physiopathologie des dyskinésies puisque l'augmentation de la concentration en dopamine dans cette structure est nécessaire et surtout suffisante pour induire ces mouvements anormaux (Carta et al., 2006, Buck and Ferger, 2008). Pour cette raison, je me suis concentrée sur ce noyau durant ma thèse. Récemment, une étude portant sur l'expression d'IEG connus pour être associés aux dyskinésies ; *ΔFosB*, *Arc*, *FRA2* et *Zif268* ; a montré une corrélation entre leur expression dans des structures extérieures aux ganglions de la base, telles que l'habénula latérale, et la sévérité des dyskinésies (Bastide et al., 2014). Ces travaux suggèrent que des altérations moléculaires qui prenant place en dehors des ganglions de la base, peuvent être impliquées dans les dyskinésies. Il est donc important d'étudier l'expression de Narp dans d'autres structures que le striatum. Dans ce but, nous avons initiés des travaux qui nous ont permis d'identifier la présence de Narp, en conditions basales, dans le cortex, le pallidum et la substance noire. La régulation de Narp après une administration de L-DOPA ou de cocaïne, et son rôle dans ces structures restent à élucider. Cependant, la réduction des mouvements anormaux que nous avons observée suite à l'injection intrastriatale d'un dominant négatif de Narp, confirme le rôle primordial de cette structure dans le développement des dyskinésies.

Rôle de Narp dans les dyskinésies

Narp participe à une forme de plasticité synaptique dite « homéostatique » dans l'hippocampe où il intervient dans l'agrégation des AMPAR. Nous pouvons donc supposer qu'il joue un rôle analogue dans le striatum, et que sa dérégulation par la L-DOPA pourrait être impliquée dans l'apparition de la plasticité aberrante précédemment décrite dans cette structure (Cenci and Konradi, 2010). Plusieurs études ont montré le rôle important de l'altération de la fonction des AMPAR dans les adaptations striatales associées aux dyskinésies (Banke et al., 2000, Bibbiani et al., 2003, Sgambato-Faure et al., 2005, Santini et al., 2007). Narp pourrait ainsi faire le lien, jusqu'alors non identifié, entre l'implication des AMPAR et la mise en place d'une plasticité aberrante entraînant l'apparition des dyskinésies. Cette hypothèse pose à nouveau la question de l'origine cellulaire de Narp et des synapses « cibles » au niveau desquelles la protéine agit.

Le rôle des interneurones dans la physiopathologie des dyskinésies n'a pas été abordé. Cependant, plusieurs études récentes suggèrent leur implication. D'abord, l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase permet une réduction des dyskinésies (Padovan-Neto et al., 2013). Ensuite, l'ablation spécifique des IN-Cholinergiques dans le striatum, ou l'inhibition de leur activité induit une diminution du score de dyskinésies (Ding et al., 2011, Won et al., 2014). Au même titre que ces deux types d'interneurones, les IN-PV pourraient intervenir dans le développement des dyskinésies, via leur effet modulateur sur l'activité des MSN par exemple. Ainsi, si Narp peut être sécrété par des neurones GABAergiques, il est alors possible que les IN-PV co-exprimant Narp que j'ai identifié dans le striatum, puisse être impliqués dans l'apparition des dyskinésies via l'agrégation des AMPAR induite par Narp.

Enfin, l'extrapolation de nos résultats à la pathologie se pose. De nombreuses données restent à rassembler avant de pouvoir envisager Narp comme une cible thérapeutique pour les dyskinésies induites par la L-DOPA. Il nous faudrait confirmer la présence de Narp et l'augmentation de son expression dans le striatum à la suite d'un traitement chronique par la L-DOPA. Seule l'accumulation de Narp au niveau de la SNc de patients parkinsoniens a pour l'instant été observée (Moran et al., 2008). Compte tenu des difficultés rencontrées pour montrer l'augmentation de la protéine dans notre modèle, il semble difficile de pouvoir confirmer ses résultats sur du matériel post mortem. Il en revanche intéressant de rechercher une association génétique entre le gène *Nptx2* et la susceptibilité aux dyskinésies chez les patients. Cette étude est en cours au sein de notre laboratoire.

CONCLUSION GENERALE

Les travaux réalisés durant ma thèse ont permis d'identifier un nouvel acteur impliqué dans les dyskinésies induites par la L-DOPA et d'ouvrir la voie à la compréhension des mécanismes qui régulent son expression. Le rôle de Narp dans les mécanismes de plasticité synaptique, dans l'hippocampe, et l'augmentation de son expression dans le striatum, induite par la L-DOPA, est un argument supplémentaire pour penser que la mise en place d'une plasticité aberrante au niveau des synapses cortico-striatales est un élément essentiel au développement des dyskinésies (Calabresi et al., 2000a, Calabresi et al., 2000b, Calon et al., 2000, Picconi et al., 2003). Sa fonction dans l'induction des dyskinésies et ses interactions avec la population très particulière des interneurons à parvalbumine du striatum reste à explorer et ouvre de nouvelles voies de recherche dans ce modèle de plasticité induite par la dopamine. La poursuite des recherches initiées durant ma thèse, apportera, je l'espère, des connaissances essentielles sur les mécanismes moléculaires et cellulaires d'induction des dyskinésies avec l'espoir, à terme, de pouvoir retarder leur apparition chez les patients parkinsoniens.

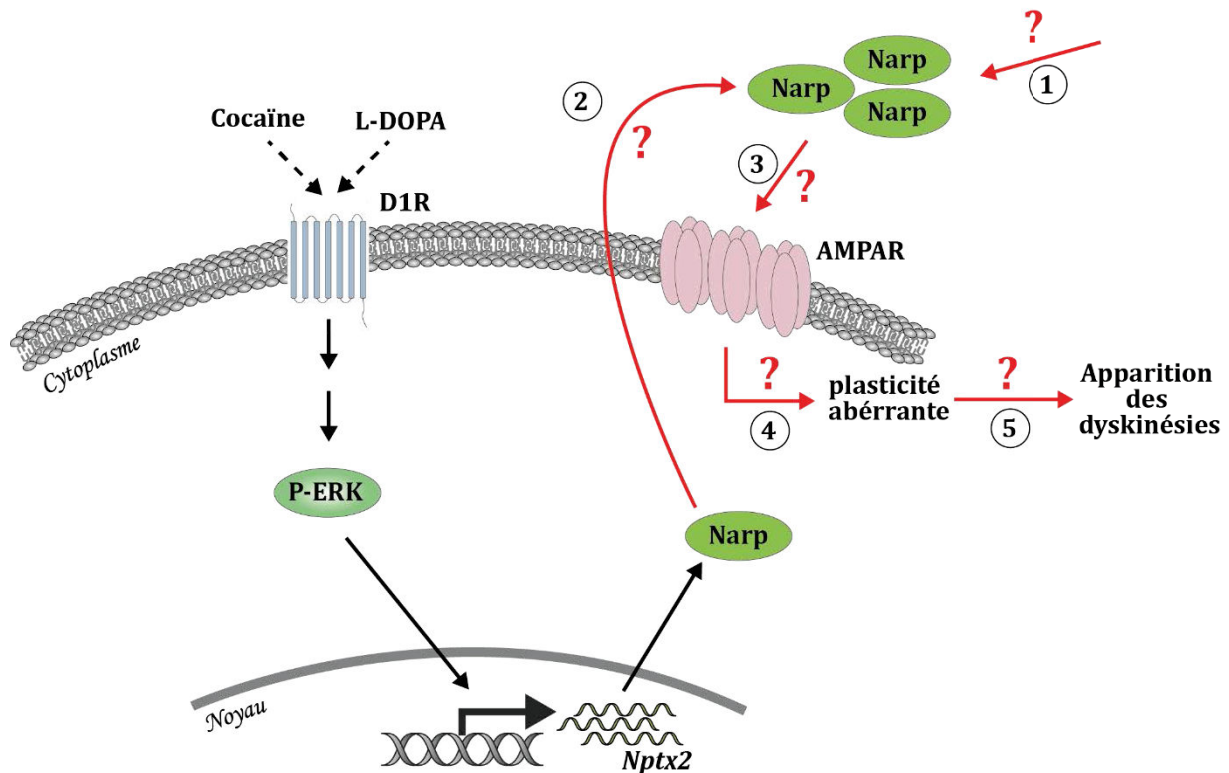


Figure 42. Résumé des résultats et perspectives de recherche

Nos travaux ont permis de mettre en évidence l'augmentation de l'expression de *Nptx2* à la suite d'une administration de L-DOPA ou de cocaïne. Nous avons également montré une augmentation de l'expression de Narp après cocaïne, au niveau du synaptosome. Enfin, nous avons démontré l'implication de Narp dans le développement des dyskinésies. La fonction de Narp dans les mécanismes responsables de ces mouvements anormaux reste cependant à découvrir. Il reste à préciser si l'augmentation de Narp dans la fraction synaptosomale est due à sa sécrétion au niveau de terminaisons axonales (1) ou à sa libération synaptique (2). L'implication de Narp dans l'agrégation des AMPAR dans la synapse cortico-striatale reste à démontrer (Griffin et al.) ainsi que les mécanismes de mise en place d'une plasticité aberrante (4) et son rôle dans les dyskinésies (5).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Agid Y, Blin J (1987) Nerve cell death in degenerative diseases of the central nervous system: clinical aspects. Ciba Foundation symposium 126:3-29.
- Ahlskog JE, Muenter MD (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:448-458.
- Aizman O, Brismar H, Uhlen P, Zettergren E, Levey AI, Forssberg H, Greengard P, Aperia A (2000) Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature neuroscience* 3:226-230.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences* 12:366-375.
- Alcacer C, Charbonnier-Beaupel F, Corvol JC, Girault JA, Herve D (2014) Mitogen- and stress-activated protein kinase 1 is required for specific signaling responses in dopamine-denervated mouse striatum, but is not necessary for L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuroscience letters* 583C:76-80.
- Alcacer C, Santini E, Valjent E, Gaven F, Girault JA, Herve D (2012) Galpha(olf) mutation allows parsing the role of cAMP-dependent and extracellular signal-regulated kinase-dependent signaling in L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32:5900-5910.
- Alexander GE (1994) Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 11:420-431.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in brain research* 85:119-146.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience* 9:357-381.
- Andersson M, Hilbertson A, Cenci MA (1999) Striatal fosB expression is causally linked with L-DOPA-induced abnormal involuntary movements and the associated upregulation of striatal prodynorphin mRNA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 6:461-474.
- Ariano MA, Wang J, Noblett KL, Larson ER, Sibley DR (1997) Cellular distribution of the rat D4 dopamine receptor protein in the CNS using anti-receptor antisera. *Brain research* 752:26-34.
- Arnt J (1985) Hyperactivity induced by stimulation of separate dopamine D-1 and D-2 receptors in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Life Sci* 37:717-723.
- Aubert I, Ghorayeb I, Normand E, Bloch B (2000) Phenotypical characterization of the neurons expressing the D1 and D2 dopamine receptors in the monkey striatum. *The Journal of comparative neurology* 418:22-32.
- Aubert I, Guigoni C, Hakansson K, Li Q, Dovero S, Barthe N, Bioulac BH, Gross CE, Fisone G, Bloch B, Bezard E (2005) Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia. *Annals of neurology* 57:17-26.
- Aubry JM, Lundstrom K, Kawashima E, Ayala G, Schulz P, Bartanusz V, Kiss JZ (1994) NK1 receptor expression by cholinergic interneurons in human striatum. *Neuroreport* 5:1597-1600.

- Bamford NS, Robinson S, Palmiter RD, Joyce JA, Moore C, Meshul CK (2004a) Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:9541-9552.
- Bamford NS, Zhang H, Schmitz Y, Wu NP, Cepeda C, Levine MS, Schmauss C, Zakharenko SS, Zablow L, Sulzer D (2004b) Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron* 42:653-663.
- Banke TG, Bowie D, Lee H, Huganir RL, Schousboe A, Traynelis SF (2000) Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:89-102.
- Bankiewicz KS, Oldfield EH, Chiueh CC, Doppman JL, Jacobowitz DM, Kopin IJ (1986) Hemiparkinsonism in monkeys after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Life Sci* 39:7-16.
- Barraud Q, Lambrecq V, Forni C, McGuire S, Hill M, Bioulac B, Balzamo E, Bezard E, Tison F, Ghorayeb I (2009) Sleep disorders in Parkinson's disease: the contribution of the MPTP non-human primate model. *Exp Neurol* 219:574-582.
- Bartoloni L, Blouin JL, Maiti AK, Sainsbury A, Rossier C, Gehrig C, She JX, Marron MP, Lander ES, Meeks M, Chung E, Armengot M, Jorissen M, Scott HS, Delozier-Blanchet CD, Gardiner RM, Antonarakis SE (2001) Axonemal beta heavy chain dynein DNAH9: cDNA sequence, genomic structure, and investigation of its role in primary ciliary dyskinesia. *Genomics* 72:21-33.
- Bastide MF, Dovero S, Charron G, Porras G, Gross CE, Fernagut PO, Bezard E (2014) Immediate-early gene expression in structures outside the basal ganglia is associated to L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurobiol Dis* 62:179-192.
- Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, Fisone G, Nestler EJ, Greengard P (2010) Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14845-14850.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews* 63:182-217.
- Beckstead RM (1979) Convergent prefrontal and nigral projections to the striatum of the rat. *Neuroscience letters* 12:59-64.
- Beckstead RM (1983) A reciprocal axonal connection between the subthalamic nucleus and the neostriatum in the cat. *Brain research* 275:137-142.
- Beckstead RM, Cruz CJ (1986) Striatal axons to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra come mainly from separate cell populations in cat. *Neuroscience* 19:147-158.
- Benazzouz A, Mamad O, Abedi P, Bouali-Benazzouz R, Chetrit J (2014) Involvement of dopamine loss in extrastriatal basal ganglia nuclei in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Frontiers in aging neuroscience* 6:87.
- Bennett BD, Bolam JP (1994) Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat. *Neuroscience* 62:707-719.
- Bennouar KE, Uberti MA, Melon C, Bacolod MD, Jimenez HN, Cajina M, Kerkerian-Le Goff L, Doller D, Gubellini P (2013) Synergy between L-DOPA and a novel positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor 4: implications for Parkinson's disease treatment and dyskinesia. *Neuropharmacology* 66:158-169.
- Berendse HW, Groenewegen HJ (1990) Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *The Journal of comparative neurology* 299:187-228.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR (1994) The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of neurophysiology* 72:507-520.
- Berke JD, Paletski RF, Aronson GJ, Hyman SE, Gerfen CR (1998) A complex program of striatal gene expression induced by dopaminergic stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:5301-5310.
- Bernacer J, Prensa L, Gimenez-Amaya JM (2007) Cholinergic interneurons are differentially distributed in the human striatum. *PloS one* 2:e1174.
- Berton O, Guigoni C, Li Q, Bioulac BH, Aubert I, Gross CE, Dileone RJ, Nestler EJ, Bezard E (2009) Striatal overexpression of DeltaJunD resets L-DOPA-induced dyskinesia in a primate model of Parkinson disease. *Biol Psychiatry* 66:554-561.

- Bertran-Gonzalez J, Bosch C, Maroteaux M, Matamalas M, Herve D, Valjent E, Girault JA (2008) Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:5671-5685.
- Bertran-Gonzalez J, Herve D, Girault JA, Valjent E (2010) What is the Degree of Segregation between Striatonigral and Striatopallidal Projections? *Frontiers in neuroanatomy* 4.
- Besnard A, Galan-Rodriguez B, Vanhoutte P, Caboche J (2011) Elk-1 a transcription factor with multiple facets in the brain. *Front Neurosci* 5:35.
- Betarbet R, Turner R, Chockkan V, DeLong MR, Allers KA, Walters J, Levey AI, Greenamyre JT (1997) Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:6761-6768.
- Beuter A, Lefaucheur JP, Modolo J (2014) Closed-loop cortical neuromodulation in Parkinson's disease: An alternative to deep brain stimulation? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 125:874-885.
- Bevan MD, Bolam JP (1995) Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:7105-7120.
- Bevan MD, Smith AD, Bolam JP (1996) The substantia nigra as a site of synaptic integration of functionally diverse information arising from the ventral pallidum and the globus pallidus in the rat. *Neuroscience* 75:5-12.
- Bezard E (2003) Neuroprotection for Parkinson's disease: a call for clinically driven experimental design. *Lancet Neurol* 2:393.
- Bezard E, Brotchie JM, Gross CE (2001a) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci* 2:577-588.
- Bezard E, Dovero S, Prunier C, Ravenscroft P, Chalon S, Guilloteau D, Crossman AR, Bioulac B, Brotchie JM, Gross CE (2001b) Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:6853-6861.
- Bezard E, Fernagut PO (2014) Premotor parkinsonism models. *Parkinsonism Relat Disord* 20 Suppl 1:S17-19.
- Bezard E, Gross CE, Fournier MC, Dovero S, Bloch B, Jaber M (1999) Absence of MPTP-induced neuronal death in mice lacking the dopamine transporter. *Exp Neurol* 155:268-273.
- Bezard E, Gross CE, Qin L, Gurevich VV, Benovic JL, Gurevich EV (2005) L-DOPA reverses the MPTP-induced elevation of the arrestin2 and GRK6 expression and enhanced ERK activation in monkey brain. *Neurobiol Dis* 18:323-335.
- Bezard E, Ravenscroft P, Gross CE, Crossman AR, Brotchie JM (2001c) Upregulation of striatal preproenkephalin gene expression occurs before the appearance of parkinsonian signs in 1-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine monkeys. *Neurobiol Dis* 8:343-350.
- Bibbiani F, Oh JD, Kielaitis A, Collins MA, Smith C, Chase TN (2005) Combined blockade of AMPA and NMDA glutamate receptors reduces levodopa-induced motor complications in animal models of PD. *Exp Neurol* 196:422-429.
- Bibbiani F, Oh JD, Petzer JP, Castagnoli N, Jr., Chen JF, Schwarzschild MA, Chase TN (2003) A2A antagonist prevents dopamine agonist-induced motor complications in animal models of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 184:285-294.
- Bjartmar L, Huberman AD, Ullian EM, Renteria RC, Liu X, Xu W, Prezioso J, Susman MW, Stellwagen D, Stokes CC, Cho R, Worley P, Malenka RC, Ball S, Peachey NS, Copenhagen D, Chapman B, Nakamoto M, Barres BA, Perin MS (2006) Neuronal pentraxins mediate synaptic refinement in the developing visual system. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:6269-6281.
- Blanchard V, Anglade P, Dziewczapolski G, Savasta M, Agid Y, Raisman-Vozari R (1996) Dopaminergic sprouting in the rat striatum after partial lesion of the substantia nigra. *Brain research* 709:319-325.
- Blanchet PJ, Allard P, Gregoire L, Tardif F, Bedard PJ (1996) Risk factors for peak dose dyskinesia in 100 levodopa-treated parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci* 23:189-193.
- Blanchet PJ, Calon F, Morissette M, Hadj Tahar A, Belanger N, Samadi P, Grondin R, Gregoire L, Meltzer L, Di Paolo T, Bedard PJ (2004) Relevance of the MPTP primate model in the study of dyskinesia priming mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord* 10:297-304.
- Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S (2012) Classic and new animal models of Parkinson's disease. *Journal of biomedicine & biotechnology* 2012:845618.

- Bobillier P, Seguin S, Petitjean F, Salvert D, Touret M, Jouvet M (1976) The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain research* 113:449-486.
- Bonito-Oliva A, Feyder M, Fisone G (2011) Deciphering the Actions of Antiparkinsonian and Antipsychotic Drugs on cAMP/DARPP-32 Signaling. *Frontiers in neuroanatomy* 5:38.
- Boraud T, Bezard E, Guehl D, Bioulac B, Gross C (1998) Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain research* 787:157-160.
- Bosch-Bouju C, Hyland BI, Parr-Brownlie LC (2013) Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Front Comput Neurosci* 7:163.
- Bostan AC, Dum RP, Strick PL (2010) The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:8452-8456.
- Bostan AC, Dum RP, Strick PL (2013) Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in cognitive sciences* 17:241-254.
- Bostan AC, Strick PL (2010) The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychology review* 20:261-270.
- Bourdy R, Sanchez-Catalan MJ, Kaufling J, Balcita-Pedicino JJ, Freund-Mercier MJ, Veinante P, Sesack SR, Georges F, Barrot M (2014) Control of the Nigrostriatal Dopamine Neuron Activity and Motor Function by the Tail of the Ventral Tegmental Area. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Boyce S, Kelly E, Reavill C, Jenner P, Marsden CD (1984) Repeated administration of N-methyl-4-phenyl 1,2,5,6-tetrahydropyridine to rats is not toxic to striatal dopamine neurones. *Biochem Pharmacol* 33:1747-1752.
- Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montastruc JL, Group PS (2004) The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 18:733-746.
- Brami-Cherrier K, Lavaur J, Pages C, Arthur JS, Caboche J (2007) Glutamate induces histone H3 phosphorylation but not acetylation in striatal neurons: role of mitogen- and stress-activated kinase-1. *J Neurochem* 101:697-708.
- Brami-Cherrier K, Roze E, Girault JA, Betuing S, Caboche J (2009) Role of the ERK/MSK1 signalling pathway in chromatin remodelling and brain responses to drugs of abuse. *J Neurochem* 108:1323-1335.
- Brami-Cherrier K, Valjent E, Herve D, Darragh J, Corvol JC, Pages C, Arthur SJ, Girault JA, Caboche J (2005) Parsing molecular and behavioral effects of cocaine in mitogen- and stress-activated protein kinase-1-deficient mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:11444-11454.
- Brown MT, Tan KR, O'Connor EC, Nikonenko I, Muller D, Luscher C (2012) Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature* 492:452-456.
- Brunenberg EJ, Moeskops P, Backes WH, Pollo C, Cammoun L, Vilanova A, Janssen ML, Visser-Vandewalle VE, ter Haar Romeny BM, Thiran JP, Platel B (2012) Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway. *PloS one* 7:e39061.
- Buck K, Ferger B (2008) Intrastratial inhibition of aromatic amino acid decarboxylase prevents L-DOPA-induced dyskinesia: a bilateral reverse in vivo microdialysis study in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neurobiol Dis* 29:210-220.
- Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ (1983) A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:4546-4550.

C

- Cahill E, Salery M, Vanhoutte P, Caboche J (2014) Convergence of dopamine and glutamate signaling onto striatal ERK activation in response to drugs of abuse. *Frontiers in pharmacology* 4:172.
- Cai G, Wang HY, Friedman E (2002) Increased dopamine receptor signaling and dopamine receptor-G protein coupling in denervated striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 302:1105-1112.
- Calabresi P, Centonze D, Bernardi G (2000a) Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends in neurosciences* 23:S57-63.
- Calabresi P, Fedele E, Pisani A, Fontana G, Mercuri NB, Bernardi G, Raiteri M (1995) Transmitter release associated with long-term synaptic depression in rat corticostriatal slices. *The European journal of neuroscience* 7:1889-1894.
- Calabresi P, Giacomini P, Centonze D, Bernardi G (2000b) Levodopa-induced dyskinesia: a pathological form of striatal synaptic plasticity? *Annals of neurology* 47:S60-68; discussion S68-69.
- Calabresi P, Gubellini P, Centonze D, Picconi B, Bernardi G, Chergui K, Svenningsson P, Fienberg AA, Greengard P (2000c) Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32 kDa controls both striatal long-term depression and long-term potentiation, opposing forms of synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:8443-8451.
- Calabresi P, Gubellini P, Centonze D, Sancesario G, Morello M, Giorgi M, Pisani A, Bernardi G (1999) A critical role of the nitric oxide/cGMP pathway in corticostriatal long-term depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:2489-2499.
- Calabresi P, Maj R, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G (1992) Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 12:4224-4233.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M (2014) Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature neuroscience* 17:1022-1030.
- Calabresi P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G (1997a) Role of dopamine receptors in the short- and long-term regulation of corticostriatal transmission. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi = Japanese journal of psychopharmacology* 17:101-104.
- Calabresi P, Saiardi A, Pisani A, Baik JH, Centonze D, Mercuri NB, Bernardi G, Borrelli E (1997b) Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:4536-4544.
- Calon F, Grondin R, Morissette M, Goulet M, Blanchet PJ, Di Paolo T, Bedard PJ (2000) Molecular basis of levodopa-induced dyskinesias. *Annals of neurology* 47:S70-78.
- Calon F, Morissette M, Goulet M, Grondin R, Blanchet PJ, Bedard PJ, Di Paolo T (1999) Chronic D1 and D2 dopaminomimetic treatment of MPTP-denervated monkeys: effects on basal ganglia GABA(A)/benzodiazepine receptor complex and GABA content. *Neurochem Int* 35:81-91.
- Campbell GA, Eckardt MJ, Weight FF (1985) Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using horseradish peroxidase and microiontophoresis. *Brain research* 333:261-270.
- Canals M, Marcellino D, Fanelli F, Ciruela F, de Benedetti P, Goldberg SR, Neve K, Fuxe K, Agnati LF, Woods AS, Ferre S, Lluís C, Bouvier M, Franco R (2003) Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromerization: qualitative and quantitative assessment by fluorescence and bioluminescence energy transfer. *J Biol Chem* 278:46741-46749.
- Canteras NS, Shammah-Lagnado SJ, Silva BA, Ricardo JA (1990) Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain research* 513:43-59.
- Carta M, Lindgren HS, Lundblad M, Stancampiano R, Fadda F, Cenci MA (2006) Role of striatal L-DOPA in the production of dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *J Neurochem* 96:1718-1727.
- Carter DA, Fibiger HC (1978) The projections of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *The Journal of comparative neurology* 177:113-123.
- Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B (1987) Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology* 37:42-46.
- Castrioto A, Lhomme E, Moro E, Krack P (2014) Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 13:287-305.
- Cenci MA, Konradi C (2010) Maladaptive striatal plasticity in l-DOPA-induced dyskinesia. 183:209-233.

- Cenci MA, Lee CS, Bjorklund A (1998) L-DOPA-induced dyskinesia in the rat is associated with striatal overexpression of prodynorphin- and glutamic acid decarboxylase mRNA. *The European journal of neuroscience* 10:2694-2706.
- Cenci MA, Lundblad M (2006) Post- versus presynaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* 99:381-392.
- Cenci MA, Lundblad M (2007) Ratings of L-DOPA-induced dyskinesia in the unilateral 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in rats and mice. *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N Crawley [et al] Chapter 9:Unit 9* 25.
- Centonze D, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P (1999a) Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity. *Brain research Brain research reviews* 31:1-5.
- Centonze D, Gubellini P, Picconi B, Calabresi P, Giacomini P, Bernardi G (1999b) Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP. *Journal of neurophysiology* 82:3575-3579.
- Chalon S, Emond P, Bodard S, Vilar MP, Thiercelin C, Besnard JC, Guilloteau D (1999) Time course of changes in striatal dopamine transporters and D2 receptors with specific iodinated markers in a rat model of Parkinson's disease. *Synapse* 31:134-139.
- Chang MC, Park JM, Pelkey KA, Grabenstatter HL, Xu D, Linden DJ, Sutula TP, McBain CJ, Worley PF (2010) Narp regulates homeostatic scaling of excitatory synapses on parvalbumin-expressing interneurons. *Nature neuroscience* 13:1090-1097.
- Chen XL, Xiong YY, Xu GL, Liu XF (2013) Deep brain stimulation. *Interventional neurology* 1:200-212.
- Chergui K, Bouron A, Normand E, Mulle C (2000) Functional GluR6 kainate receptors in the striatum: indirect downregulation of synaptic transmission. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:2175-2182.
- Chiueh CC, Markey SP, Burns RS, Johannessen JN, Jacobowitz DM, Kopin IJ (1984) Neurochemical and behavioral effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine (MPTP) in rat, guinea pig, and monkey. *Psychopharmacology bulletin* 20:548-553.
- Cho J, Duke D, Manzino L, Sonsalla PK, West MO (2002) Dopamine depletion causes fragmented clustering of neurons in the sensorimotor striatum: evidence of lasting reorganization of corticostriatal input. *The Journal of comparative neurology* 452:24-37.
- Cho RW, Park JM, Wolff SB, Xu D, Hopf C, Kim JA, Reddy RC, Petralia RS, Perin MS, Linden DJ, Worley PF (2008) mGluR1/5-dependent long-term depression requires the regulated ectodomain cleavage of neuronal pentraxin NPR by TACE. *Neuron* 57:858-871.
- Choi S, Lovinger DM (1997a) Decreased frequency but not amplitude of quantal synaptic responses associated with expression of corticostriatal long-term depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:8613-8620.
- Choi S, Lovinger DM (1997b) Decreased probability of neurotransmitter release underlies striatal long-term depression and postnatal development of corticostriatal synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:2665-2670.
- Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, Mufson EJ, Mash DC, Levey AI (1999) Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *The Journal of comparative neurology* 409:38-56.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2001) Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral cortex* 11:1136-1143.
- Corti O, Brice A (2013) Mitochondrial quality control turns out to be the principal suspect in parkin and PINK1-related autosomal recessive Parkinson's disease. *Current opinion in neurobiology* 23:100-108.
- Corvol JC, Muriel MP, Valjent E, Feger J, Hanoun N, Girault JA, Hirsch EC, Herve D (2004) Persistent increase in olfactory type G-protein alpha subunit levels may underlie D1 receptor functional hypersensitivity in Parkinson disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:7007-7014.
- Corvol JC, Studler JM, Schonn JS, Girault JA, Herve D (2001) Galpha(olf) is necessary for coupling D1 and A2a receptors to adenylyl cyclase in the striatum. *J Neurochem* 76:1585-1588.
- Cossette M, Lecomte F, Parent A (2005) Morphology and distribution of dopaminergic neurons intrinsic to the human striatum. *Journal of chemical neuroanatomy* 29:1-11.
- Cossette M, Levesque M, Parent A (1999) Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neuroscience research* 34:51-54.
- Cossette M, Parent A, Levesque D (2004) Tyrosine hydroxylase-positive neurons intrinsic to the human striatum express the transcription factor Nurr1. *The European journal of neuroscience* 20:2089-2095.

- Coulter CL, Happe HK, Bergman DA, Murrin LC (1995) Localization and quantification of the dopamine transporter: comparison of [3H]WIN 35,428 and [125I]RTI-55. *Brain research* 690:217-224.
- Coutinho V, Knopfel T (2002) Metabotropic glutamate receptors: electrical and chemical signaling properties. *Neuroscientist* 8:551-561.
- Cragg SJ, Baufreton J, Xue Y, Bolam JP, Bevan MD (2004) Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *The European journal of neuroscience* 20:1788-1802.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH (1977) Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity. *Science* 197:596-598.
- Crossman AR, Mitchell IJ, Sambrook MA (1985) Regional brain uptake of 2-deoxyglucose in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the macaque monkey. *Neuropharmacology* 24:587-591.
- Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM (2013) Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494:238-242.

D

- Da Cunha C, Wietzikoski EC, Ferro MM, Martinez GR, Vital MA, Hipolide D, Tufik S, Canteras NS (2008) Hemiparkinsonian rats rotate toward the side with the weaker dopaminergic neurotransmission. *Behavioural brain research* 189:364-372.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM (1999) The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 122 (Pt 8):1437-1448.
- Darmopil S, Martin AB, De Diego IR, Ares S, Moratalla R (2009) Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation. *Biol Psychiatry* 66:603-613.
- Darmopil S, Muneton-Gomez VC, de Ceballos ML, Bernson M, Moratalla R (2008) Tyrosine hydroxylase cells appearing in the mouse striatum after dopamine denervation are likely to be projection neurones regulated by L-DOPA. *The European journal of neuroscience* 27:580-592.
- Dauer W, Przedborski S (2003) Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39:889-909.
- Dautan D, Huerta-Ocampo I, Witten IB, Deisseroth K, Bolam JP, Gerdjikov T, Mena-Segovia J (2014) A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34:4509-4518.
- De Cesare D, Fimia GM, Sassone-Corsi P (1999) Signaling routes to CREM and CREB: plasticity in transcriptional activation. *Trends in biochemical sciences* 24:281-285.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A (2000) Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54:S21-23.
- Decressac M, Mattsson B, Lundblad M, Weikop P, Bjorklund A (2012) Progressive neurodegenerative and behavioural changes induced by AAV-mediated overexpression of alpha-synuclein in midbrain dopamine neurons. *Neurobiol Dis* 45:939-953.
- Deisseroth K, Tsien RW (2002) Dynamic multiphosphorylation passwords for activity-dependent gene expression. *Neuron* 34:179-182.
- Dekundy A, Lundblad M, Danysz W, Cenci MA (2007) Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. *Behavioural brain research* 179:76-89.
- Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U (2001) Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:515-520.
- DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences* 13:281-285.
- Deniau JM, Hammond C, Chevalier G, Feger J (1978a) Evidence for branched subthalamic nucleus projections to substantia nigra, entopeduncular nucleus and globus pallidus. *Neuroscience letters* 9:117-121.
- Deniau JM, Hammond C, Risz A, Feger J (1978b) Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): evidences for the existence of branched neurons. *Experimental brain research* 32:409-422.

- Deniau JM, Kitai ST, Donoghue JP, Grofova I (1982) Neuronal interactions in the substantia nigra pars reticulata through axon collaterals of the projection neurons. An electrophysiological and morphological study. *Experimental brain research* 47:105-113.
- Deniau JM, Mailly P, Maurice N, Charpier S (2007) The pars reticulata of the substantia nigra: a window to basal ganglia output. 160:151-172.
- Desban M, Kemel ML, Glowinski J, Gauchy C (1993) Spatial organization of patch and matrix compartments in the rat striatum. *Neuroscience* 57:661-671.
- Deschenes M, Bourassa J, Doan VD, Parent A (1996) A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *The European journal of neuroscience* 8:329-343.
- Deschenes M, Bourassa J, Parent A (1995) Two different types of thalamic fibers innervate the rat striatum. *Brain research* 701:288-292.
- Desdoutis F, Cheetham JJ, Huang HB, Kwon YG, da Cruz e Silva EF, Deneffe P, Ehrlich ME, Nairn AC, Greengard P, Girault JA (1995) Mechanism of inhibition of protein phosphatase 1 by DARPP-32: studies with recombinant DARPP-32 and synthetic peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 206:652-658.
- Deumens R, Blokland A, Prickaerts J (2002) Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol* 175:303-317.
- DiFiglia M, Pasik P, Pasik T (1976) A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain research* 114:245-256.
- Ding Y, Won L, Britt JP, Lim SA, McGehee DS, Kang UJ (2011) Enhanced striatal cholinergic neuronal activity mediates L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:840-845.
- Dodds DC, Omeis IA, Cushman SJ, Helms JA, Perin MS (1997) Neuronal pentraxin receptor, a novel putative integral membrane pentraxin that interacts with neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin-associated calcium-binding protein 49. *J Biol Chem* 272:21488-21494.
- Doyle S, Pyndiah S, De Gois S, Erickson JD (2010) Excitation-transcription coupling via calcium/calmodulin-dependent protein kinase/ERK1/2 signaling mediates the coordinate induction of VGLUT2 and Narp triggered by a prolonged increase in glutamatergic synaptic activity. *J Biol Chem* 285:14366-14376.
- Dubach M, Schmidt R, Kunkel D, Bowden DM, Martin R, German DC (1987) Primate neostriatal neurons containing tyrosine hydroxylase: immunohistochemical evidence. *Neuroscience letters* 75:205-210.
- Dunah AW, Standaert DG (2003) Subcellular segregation of distinct heteromeric NMDA glutamate receptors in the striatum. *J Neurochem* 85:935-943.
- Duty S, Jenner P (2011) Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br J Pharmacol* 164:1357-1391.

E-F

- Ekstrand MI, Galter D (2009) The MitoPark Mouse - an animal model of Parkinson's disease with impaired respiratory chain function in dopamine neurons. *Parkinsonism Relat Disord* 15 Suppl 3:S185-188.
- Elmer LW (2013) Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. *Parkinsonism Relat Disord* 19:930-936.
- Engeln M, Bastide MF, Toulme E, Dehay B, Bourdenx M, Doudnikoff E, Li Q, Gross CE, Boue-Grabot E, Pisani A, Bezard E, Fernagut PO (2014) Selective Inactivation of Striatal FosB/DeltaFosB-Expressing Neurons Alleviates L-Dopa-Induced Dyskinesia. *Biol Psychiatry*.
- Espadas I, Darmopil S, Vergano-Vera E, Ortiz O, Oliva I, Vicario-Abejon C, Martin ED, Moratalla R (2012) L-DOPA-induced increase in TH-immunoreactive striatal neurons in parkinsonian mice: insights into regulation and function. *Neurobiol Dis* 48:271-281.
- Fahn S, Parkinson Study G (2005) Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 252 Suppl 4:IV37-IV42.
- Fang PC, Stepniewska I, Kaas JH (2006) The thalamic connections of motor, premotor, and prefrontal areas of cortex in a prosimian primate (*Otolemur garnettii*). *Neuroscience* 143:987-1020.
- Fasano S, Bezard E, D'Antoni A, Francardo V, Indrigo M, Qin L, Dovero S, Cerovic M, Cenci MA, Brambilla R (2010) Inhibition of Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) signaling in the striatum reverts motor symptoms associated with L-dopa-induced dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:21824-21829.
- Fasano S, D'Antoni A, Orban PC, Valjent E, Putignano E, Vara H, Pizzorusso T, Giustetto M, Yoon B, Soloway P, Maldonado R, Caboche J, Brambilla R (2009) Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1)

- controls activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling in the striatum and long-term behavioral responses to cocaine. *Biol Psychiatry* 66:758-768.
- Faull RL, Lavery R (1969) Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. *Exp Neurol* 23:332-340.
- Febvret A, Berger B, Gaspar P, Verney C (1991) Further indication that distinct dopaminergic subsets project to the rat cerebral cortex: lack of colocalization with neurotensin in the superficial dopaminergic fields of the anterior cingulate, motor, retrosplenial and visual cortices. *Brain research* 547:37-52.
- Federation Francaise de N (2000) [Recommendations of the jury on diagnosis and treatment of Parkinson disease. Long text]. *Revue neurologique* 156 Suppl 2 Pt 2:281-294.
- Ferguson SM, Fasano S, Yang P, Brambilla R, Robinson TE (2006) Knockout of ERK1 enhances cocaine-evoked immediate early gene expression and behavioral plasticity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:2660-2668.
- Fernagut PO, Chesselet MF (2004) Alpha-synuclein and transgenic mouse models. *Neurobiol Dis* 17:123-130.
- Fernandez E, Schiappa R, Girault JA, Le Novère N (2006) DARPP-32 is a robust integrator of dopamine and glutamate signals. *PLoS computational biology* 2:e176.
- Ferre S, Herrera-Marschitz M, Grabowska-Anden M, Ungerstedt U, Casas M, Anden NE (1991a) Postsynaptic dopamine/adenosine interaction: I. Adenosine analogues inhibit dopamine D2-mediated behaviour in short-term reserpinized mice. *Eur J Pharmacol* 192:25-30.
- Ferre S, Quiroz C, Orru M, Guitart X, Navarro G, Cortes A, Casado V, Canela EI, Lluís C, Franco R (2011) Adenosine A(2A) Receptors and A(2A) Receptor Heteromers as Key Players in Striatal Function. *Frontiers in neuroanatomy* 5:36.
- Ferre S, Quiroz C, Woods AS, Cunha R, Popoli P, Ciruela F, Lluís C, Franco R, Azdad K, Schiffmann SN (2008) An update on adenosine A2A-dopamine D2 receptor interactions: implications for the function of G protein-coupled receptors. *Curr Pharm Des* 14:1468-1474.
- Ferre S, von Euler G, Johansson B, Fredholm BB, Fuxe K (1991b) Stimulation of high-affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:7238-7241.
- Feyder M, Sodersten E, Santini E, Vialou V, LaPlant Q, Watts EL, Spigolon G, Hansen K, Caboche J, Nestler EJ, Fisone G (2014) A Role for Mitogen- and Stress-Activated Kinase 1 in L-DOPA-Induced Dyskinesia and FosB Expression. *Biol Psychiatry*.
- Fieblinger T, Graves SM, Sebel LE, Alcacer C, Plotkin JL, Gertler TS, Chan CS, Heiman M, Greengard P, Cenci MA, Surmeier DJ (2014) Cell type-specific plasticity of striatal projection neurons in parkinsonism and L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature communications* 5:5316.
- Finkelstein DI, Stanic D, Parish CL, Tomas D, Dickson K, Horne MK (2000) Axonal sprouting following lesions of the rat substantia nigra. *Neuroscience* 97:99-112.
- Fiorentini C, Rizzetti MC, Busi C, Bontempi S, Collo G, Spano P, Missale C (2006) Loss of synaptic D1 dopamine/N-methyl-D-aspartate glutamate receptor complexes in L-DOPA-induced dyskinesia in the rat. *Molecular pharmacology* 69:805-812.
- Fleming SM, Fernagut PO, Chesselet MF (2005) Genetic mouse models of parkinsonism: strengths and limitations. *NeuroRx* 2:495-503.
- Fornai F, Schluter OM, Lenzi P, Gesi M, Ruffoli R, Ferrucci M, Lazzeri G, Busceti CL, Pontarelli F, Battaglia G, Pellegrini A, Nicoletti F, Ruggieri S, Paparelli A, Sudhof TC (2005) Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:3413-3418.
- Fox SH, Brotchie JM (2010) The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. *Progress in brain research* 184:133-157.
- Fox SH, Johnston TH, Li Q, Brotchie J, Bezard E (2012) A critique of available scales and presentation of the Non-Human Primate Dyskinesia Rating Scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27:1373-1378.
- Francardo V, Recchia A, Popovic N, Andersson D, Nissbrandt H, Cenci MA (2011) Impact of the lesion procedure on the profiles of motor impairment and molecular responsiveness to L-DOPA in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 42:327-340.
- Francois C, Percheron G, Yelnik J, Heyner S (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. I. Inconstant processes of large neurons, other neuronal types, and afferent axons. *The Journal of comparative neurology* 227:182-199.

- Freeze BS, Kravitz AV, Hammack N, Berke JD, Kreitzer AC (2013) Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33:18531-18539.
- Fujiyama F, Sohn J, Nakano T, Furuta T, Nakamura KC, Matsuda W, Kaneko T (2011) Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *The European journal of neuroscience* 33:668-677.

G

- Gangarossa G, Espallergues J, de Kerchove d'Exaerde A, El Mestikawy S, Gerfen CR, Herve D, Girault JA, Valjent E (2013a) Distribution and compartmental organization of GABAergic medium-sized spiny neurons in the mouse nucleus accumbens. *Frontiers in neural circuits* 7:22.
- Gangarossa G, Espallergues J, Mailly P, De Bundel D, de Kerchove d'Exaerde A, Herve D, Girault JA, Valjent E, Krieger P (2013b) Spatial distribution of D1R- and D2R-expressing medium-sized spiny neurons differs along the rostro-caudal axis of the mouse dorsal striatum. *Frontiers in neural circuits* 7:124.
- Gardoni F, Picconi B, Ghiglieri V, Polli F, Bagetta V, Bernardi G, Cattabeni F, Di Luca M, Calabresi P (2006) A critical interaction between NR2B and MAGUK in L-DOPA induced dyskinesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:2914-2922.
- Gaspar P, Febvret A, Colombo J (1993) Serotonergic sprouting in primate MTP-induced hemiparkinsonism. *Experimental brain research* 96:100-106.
- Gerfen CR (1984) The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature* 311:461-464.
- Gerfen CR (1985) The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *The Journal of comparative neurology* 236:454-476.
- Gerfen CR, Baimbridge KG, Thibault J (1987) The neostriatal mosaic: III. Biochemical and developmental dissociation of patch-matrix mesostriatal systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 7:3935-3944.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Jr., Sibley DR (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250:1429-1432.
- Gerfen CR, Miyachi S, Paletzki R, Brown P (2002) D1 dopamine receptor supersensitivity in the dopamine-depleted striatum results from a switch in the regulation of ERK1/2/MAP kinase. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:5042-5054.
- Gerfen CR, Surmeier DJ (2011) Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual review of neuroscience* 34:441-466.
- Gertler TS, Chan CS, Surmeier DJ (2008) Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:10814-10824.
- Geurts M, Hermans E, Maloteaux JM (1999) Assessment of striatal D1 and D2 dopamine receptor-G protein coupling by agonist-induced [35S]GTP gamma S binding. *Life Sci* 65:1633-1645.
- Girault JA (2012a) Integrating neurotransmission in striatal medium spiny neurons. *Advances in experimental medicine and biology* 970:407-429.
- Girault JA (2012b) Signaling in striatal neurons: the phosphoproteins of reward, addiction, and dyskinesia. *Progress in molecular biology and translational science* 106:33-62.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C (2005) Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:523-539.
- Gold SJ, Hoang CV, Potts BW, Porras G, Pioli E, Kim KW, Nadjar A, Qin C, LaHoste GJ, Li Q, Bioulac BH, Waugh JL, Gurevich E, Neve RL, Bezard E (2007) RGS9-2 negatively modulates L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:14338-14348.
- Goldberg NR, Haack AK, Lim NS, Janson OK, Meshul CK (2011) Dopaminergic and behavioral correlates of progressive lesioning of the nigrostriatal pathway with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 180:256-271.
- Gould E, Butcher LL (1986) Cholinergic neurons in the rat substantia nigra. *Neuroscience letters* 63:315-319.

- Graveland GA, DiFiglia M (1985) The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain research* 327:307-311.
- Graybiel AM, Moratalla R, Robertson HA (1990) Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the c-fos gene in striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:6912-6916.
- Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75:5723-5726.
- Grealish S, Mattsson B, Draxler P, Bjorklund A (2010) Characterisation of behavioural and neurodegenerative changes induced by intranigral 6-hydroxydopamine lesions in a mouse model of Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 31:2266-2278.
- Greengard P, Allen PB, Nairn AC (1999) Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron* 23:435-447.
- Gregoire L, Morin N, Ouattara B, Gasparini F, Bilbe G, Johns D, Vranesic I, Sahasranaman S, Gomez-Mancilla B, Di Paolo T (2011) The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat Disord* 17:270-276.
- Griffin AC, 3rd, Kern MJ, Kirkwood KL (2012) MKP-1 is essential for canonical vitamin D-induced signaling through nuclear import and regulates RANKL expression and function. *Molecular endocrinology* 26:1682-1693.
- Groenewegen HJ, Berendse HW (1990) Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *The Journal of comparative neurology* 294:607-622.
- Groenewegen HJ, Berendse HW, Haber SN (1993) Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience* 57:113-142.
- Grofova I (1975) The identification of striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain research* 91:286-291.
- Gross NB, Marshall JF (2009) Striatal dopamine and glutamate receptors modulate methamphetamine-induced cortical Fos expression. *Neuroscience* 161:1114-1125.
- Gu Y, Huang S, Chang MC, Worley P, Kirkwood A, Quinlan EM (2013) Obligatory role for the immediate early gene NARP in critical period plasticity. *Neuron* 79:335-346.
- Guatteo E, Cucchiaroni ML, Mercuri NB (2009) Substantia nigra control of basal ganglia nuclei. *Journal of neural transmission Supplementum* 91:101.
- Gubellini P, Eusebio A, Oueslati A, Melon C, Kerkerian-Le Goff L, Salin P (2006) Chronic high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus and L-DOPA treatment in experimental parkinsonism: effects on motor behaviour and striatal glutamate transmission. *The European journal of neuroscience* 24:1802-1814.
- Gubellini P, Melon C, Dale E, Doller D, Kerkerian-Le Goff L (2014) Distinct effects of mGlu4 receptor positive allosteric modulators at corticostriatal vs. striatopallidal synapses may differentially contribute to their antiparkinsonian action. *Neuropharmacology* 85:166-177.
- Guigoni C, Doudnikoff E, Li Q, Bloch B, Bezard E (2007) Altered D(1) dopamine receptor trafficking in parkinsonian and dyskinetic non-human primates. *Neurobiol Dis* 26:452-463.
- Gutierrez-Arenas O, Eriksson O, Kotaleski JH (2014) Segregation and crosstalk of D1 receptor-mediated activation of ERK in striatal medium spiny neurons upon acute administration of psychostimulants. *PLoS computational biology* 10:e1003445.



- Haber SN (2003) The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 26:317-330.
- Haber SN, Fudge JL, McFarland NR (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:2369-2382.
- Hagiwara M, Brindle P, Harootunian A, Armstrong R, Rivier J, Vale W, Tsien R, Montminy MR (1993) Coupling of hormonal stimulation and transcription via the cyclic AMP-responsive factor CREB is rate limited by nuclear entry of protein kinase A. *Mol Cell Biol* 13:4852-4859.

- Hallett PJ, Collins TL, Standaert DG, Dunah AW (2008) Biochemical fractionation of brain tissue for studies of receptor distribution and trafficking. *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N Crawley [et al] Chapter 1:Unit 1 16.*
- Hallett PJ, Spoelgen R, Hyman BT, Standaert DG, Dunah AW (2006) Dopamine D1 activation potentiates striatal NMDA receptors by tyrosine phosphorylation-dependent subunit trafficking. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:4690-4700.
- Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RG, Blessing WW, Geffen LB (1990) Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain research* 510:104-107.
- Hammond C, Rouzaire-Dubois B, Feger J, Jackson A, Crossman AR (1983) Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculo-pontinus in the rat. *Neuroscience* 9:41-52.
- Hammond C, Yelnik J (1983) Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience* 8:781-790.
- Hansen KB, Yuan H, Traynelis SF (2007) Structural aspects of AMPA receptor activation, desensitization and deactivation. *Current opinion in neurobiology* 17:281-288.
- Hassani OK, Francois C, Yelnik J, Feger J (1997) Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain research* 749:88-94.
- Hassler R, Mundinger F, Riechert T (1970) Pathophysiology of tremor at rest derived from the correlation of anatomical and clinical data. *Confinia neurologica* 32:79-87.
- Hauser RA (2010) Early pharmacologic treatment in Parkinson's disease. *Am J Manag Care* 16 Suppl Implications:S100-107.
- Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, De Deyn PP, Lang AE (2007) Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:2409-2417.
- Hazrati LN, Parent A (1991a) Contralateral pallidothalamic and pallidotegmental projections in primates: an anterograde and retrograde labeling study. *Brain research* 567:212-223.
- Hazrati LN, Parent A (1991b) Projection from the external pallidum to the reticular thalamic nucleus in the squirrel monkey. *Brain research* 550:142-146.
- Hazrati LN, Parent A (1992a) Differential patterns of arborization of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primates. *Brain research* 598:311-315.
- Hazrati LN, Parent A (1992b) The striatopallidal projection displays a high degree of anatomical specificity in the primate. *Brain research* 592:213-227.
- Hazrati LN, Parent A, Mitchell S, Haber SN (1990) Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain research* 533:171-175.
- Heiman M, Heilbut A, Francardo V, Kulicke R, Fenster RJ, Kolaczky ED, Mesirov JP, Surmeier DJ, Cenci MA, Greengard P (2014) Molecular adaptations of striatal spiny projection neurons during levodopa-induced dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:4578-4583.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R (2005) Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:190-199.
- Herkenham M, Pert CB (1981) Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature* 291:415-418.
- Hernandez-Echeagaray E, Starling AJ, Cepeda C, Levine MS (2004) Modulation of AMPA currents by D2 dopamine receptors in striatal medium-sized spiny neurons: are dendrites necessary? *The European journal of neuroscience* 19:2455-2463.
- Herve D (2011) Identification of a specific assembly of the g protein golf as a critical and regulated module of dopamine and adenosine-activated cAMP pathways in the striatum. *Frontiers in neuroanatomy* 5:48.
- Herve D, Levi-Strauss M, Marey-Semper I, Verney C, Tassin JP, Glowinski J, Girault JA (1993) G(olf) and Gs in rat basal ganglia: possible involvement of G(olf) in the coupling of dopamine D1 receptor with adenylyl cyclase. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13:2237-2248.
- Herve D, Rogard M, Levi-Strauss M (1995) Molecular analysis of the multiple Golf alpha subunit mRNAs in the rat brain. *Brain research Molecular brain research* 32:125-134.
- Herve D, Trovero F, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP (1992) Autoradiographic identification of D1 dopamine receptors labelled with [3H]dopamine: distribution, regulation and relationship to coupling. *Neuroscience* 46:687-700.
- Hillion J, Canals M, Torvinen M, Casado V, Scott R, Terasmaa A, Hansson A, Watson S, Olah ME, Mallol J, Canela EI, Zoli M, Agnati LF, Ibanez CF, Lluís C, Franco R, Ferre S, Fuxe K (2002) Coaggregation, cointernalization,

- and codesensitization of adenosine A2A receptors and dopamine D2 receptors. *J Biol Chem* 277:18091-18097.
- Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA (1988) Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 334:345-348.
- Hoglinger GU, Feger J, Prigent A, Michel PP, Parain K, Champy P, Ruberg M, Oertel WH, Hirsch EC (2003) Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats. *J Neurochem* 84:491-502.
- Hope B, Kosofsky B, Hyman SE, Nestler EJ (1992) Regulation of immediate early gene expression and AP-1 binding in the rat nucleus accumbens by chronic cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5764-5768.
- Hornykiewicz O (1998) Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 51:S2-9.
- Hsu YC, Perin MS (1995) Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics* 28:220-227.
- Huot P, Parent A (2007) Dopaminergic neurons intrinsic to the striatum. *J Neurochem* 101:1441-1447.
- Hurley MJ, Jackson MJ, Smith LA, Rose S, Jenner P (2005) Immunohistochemical analysis of NMDA receptor subunits and associated postsynaptic density proteins in the brain of dyskinetic MPTP-treated common marmosets. *The European journal of neuroscience* 21:3240-3250.
- Hutchison WD, Lozano AM, Davis KD, Saint-Cyr JA, Lang AE, Dostrovsky JO (1994) Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 5:1533-1537.
- Hutter-Saunders JA, Gendelman HE, Mosley RL (2012) Murine motor and behavior functional evaluations for acute 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) intoxication. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* 7:279-288.
- Hyland BI, Reynolds JN, Hay J, Perk CG, Miller R (2002) Firing modes of midbrain dopamine cells in the freely moving rat. *Neuroscience* 114:475-492.

I-J

- Ibanez-Sandoval O, Tecuapetla F, Unal B, Shah F, Koos T, Tepper JM (2010) Electrophysiological and morphological characteristics and synaptic connectivity of tyrosine hydroxylase-expressing neurons in adult mouse striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:6999-7016.
- Iderberg H, Francardo V, Pioli EY (2012) Animal models of L-DOPA-induced dyskinesia: an update on the current options. *Neuroscience* 211:13-27.
- Ikeda K, Kurokawa M, Aoyama S, Kuwana Y (2002) Neuroprotection by adenosine A2A receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 80:262-270.
- Imbert C, Bezard E, Guitraud S, Boraud T, Gross CE (2000) Comparison of eight clinical rating scales used for the assessment of MPTP-induced parkinsonism in the Macaque monkey. *Journal of neuroscience methods* 96:71-76.
- Inden M, Kitamura Y, Takahashi K, Takata K, Ito N, Niwa R, Funayama R, Nishimura K, Taniguchi T, Honda T, Taira T, Ariga H (2011) Protection against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease-model animals by a modulator of the oxidized form of DJ-1, a wild-type of familial Parkinson's disease-linked PARK7. *Journal of pharmacological sciences* 117:189-203.
- Iravani MM, Syed E, Jackson MJ, Johnston LC, Smith LA, Jenner P (2005) A modified MPTP treatment regime produces reproducible partial nigrostriatal lesions in common marmosets. *The European journal of neuroscience* 21:841-854.
- Izzo PN, Graybiel AM, Bolam JP (1987) Characterization of substance P- and [Met]enkephalin-immunoreactive neurons in the caudate nucleus of cat and ferret by a single section Golgi procedure. *Neuroscience* 20:577-587.
- Jackson-Lewis V, Smeyne RJ (2005) MPTP and SNpc DA neuronal vulnerability: role of dopamine, superoxide and nitric oxide in neurotoxicity. *Minireview. Neurotoxicity research* 7:193-202.
- Jackson A, Crossman AR (1981) Subthalamic projection to nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience letters* 22:17-22.
- Jahfari S, Waldorp L, van den Wildenberg WP, Scholte HS, Ridderinkhof KR, Forstmann BU (2011) Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect

- (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31:6891-6899.
- Jakowec MW, Petzinger GM (2004) 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned model of parkinson's disease, with emphasis on mice and nonhuman primates. *Comparative medicine* 54:497-513.
- Jellinger KA (1991) Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Molecular and chemical neuropathology / sponsored by the International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid* 14:153-197.
- Jenner P (2014) An overview of adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease. *International review of neurobiology* 119:71-86.
- Jenner P, Langston JW (2011) Explaining ADAGIO: a critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagiline. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26:2316-2323.
- Jeon BS, Jackson-Lewis V, Burke RE (1995) 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration : a journal for neurodegenerative disorders, neuroprotection, and neuroregeneration* 4:131-137.
- Johnson KA, Conn PJ, Niswender CM (2009) Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8:475-491.
- Jollivet C, Montero-Menei CN, Venier-Julienne MC, Sapin A, Benoit JP, Menei P (2004) Striatal tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons are induced by L-dihydroxyphenylalanine and nerve growth factor treatment in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neuroscience letters* 362:79-82.

K

- Kanda T, Jackson MJ, Smith LA, Pearce RK, Nakamura J, Kase H, Kuwana Y, Jenner P (1998a) Adenosine A2A antagonist: a novel antiparkinsonian agent that does not provoke dyskinesia in parkinsonian monkeys. *Annals of neurology* 43:507-513.
- Kanda T, Tashiro T, Kuwana Y, Jenner P (1998b) Adenosine A2A receptors modify motor function in MPTP-treated common marmosets. *Neuroreport* 9:2857-2860.
- Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tande D, Wattiez N, Belaid H, Bardinet E, Prigent A, Nothacker HP, Hunot S, Hartmann A, Lehericy S, Hirsch EC, Francois C (2010) Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *The Journal of clinical investigation* 120:2745-2754.
- Kase H, Aoyama S, Ichimura M, Ikeda K, Ishii A, Kanda T, Koga K, Koike N, Kurokawa M, Kuwana Y, Mori A, Nakamura J, Nonaka H, Ochi M, Saki M, Shimada J, Shindou T, Shiozaki S, Suzuki F, Takeda M, Yanagawa K, Richardson PJ, Jenner P, Bedard P, Borrelli E, Hauser RA, Chase TN, Group K-U-S (2003) Progress in pursuit of therapeutic A2A antagonists: the adenosine A2A receptor selective antagonist KW6002: research and development toward a novel nondopaminergic therapy for Parkinson's disease. *Neurology* 61:S97-100.
- Kawaguchi Y, Aosaki T, Kubota Y (1997) Cholinergic and GABAergic interneurons in the striatum. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi = Japanese journal of psychopharmacology* 17:87-90.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC (1995) Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in neurosciences* 18:527-535.
- Kerr JN, Wickens JR (2001) Dopamine D-1/D-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro. *Journal of neurophysiology* 85:117-124.
- Kirik D, Rosenblad C, Burger C, Lundberg C, Johansen TE, Muzyczka N, Mandel RJ, Bjorklund A (2002) Parkinson-like neurodegeneration induced by targeted overexpression of alpha-synuclein in the nigrostriatal system. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:2780-2791.
- Kirkpatrick LL, Matzuk MM, Dodds DC, Perin MS (2000) Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2. *J Biol Chem* 275:17786-17792.
- Kita H, Kitai ST (1987) Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *The Journal of comparative neurology* 260:435-452.
- Kita H, Kitai ST (1994) The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain research* 636:308-319.

- Kita H, Kosaka T, Heizmann CW (1990) Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain research* 536:1-15.
- Kitai ST, Deniau JM (1981) Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain research* 214:411-415.
- Kliem MA, Maidment NT, Ackerson LC, Chen S, Smith Y, Wichmann T (2007) Activation of nigral and pallidal dopamine D1-like receptors modulates basal ganglia outflow in monkeys. *Journal of neurophysiology* 98:1489-1500.
- Kobylecki C, Cenci MA, Crossman AR, Ravenscroft P (2010) Calcium-permeable AMPA receptors are involved in the induction and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurochem* 114:499-511.
- Koga K, Kurokawa M, Ochi M, Nakamura J, Kuwana Y (2000) Adenosine A(2A) receptor antagonists KF17837 and KW-6002 potentiate rotation induced by dopaminergic drugs in hemi-Parkinsonian rats. *Eur J Pharmacol* 408:249-255.
- Kolch W (2005) Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:827-837.
- Konitsiotis S, Blanchet PJ, Verhagen L, Lamers E, Chase TN (2000) AMPA receptor blockade improves levodopa-induced dyskinesia in MPTP monkeys. *Neurology* 54:1589-1595.
- Konradi C, Westin JE, Carta M, Eaton ME, Kuter K, Dekundy A, Lundblad M, Cenci MA (2004) Transcriptome analysis in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurobiol Dis* 17:219-236.
- Korf J, Zielesman M, Westerink BH (1976) Dopamine release in substantia nigra? *Nature* 260:257-258.
- Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N (1991) Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 41:202-205.
- Kotecha SA, MacDonald JF (2003) Signaling molecules and receptor transduction cascades that regulate NMDA receptor-mediated synaptic transmission. *International review of neurobiology* 54:51-106.
- Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA (2010) Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends in neurosciences* 33:474-484.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, Kreitzer AC (2010) Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466:622-626.
- Kreitzer AC (2009) Physiology and pharmacology of striatal neurons. *Annual review of neuroscience* 32:127-147.
- Kreitzer AC, Malenka RC (2007) Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 445:643-647.
- Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE (2005) Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:342-344.
- Kuoppamaki M, Al-Barghouthy G, Jackson MJ, Smith LA, Quinn N, Jenner P (2007) L-dopa dose and the duration and severity of dyskinesia in primed MPTP-treated primates. *J Neural Transm* 114:1147-1153.
- Kuwana Y, Shiozaki S, Kanda T, Kurokawa M, Koga K, Ochi M, Ikeda K, Kase H, Jackson MJ, Smith LA, Pearce RK, Jenner PG (1999) Antiparkinsonian activity of adenosine A2A antagonists in experimental models. *Adv Neurol* 80:121-123.

L

- Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA (2012) Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2:a009621.
- Lang AE, Lozano AM (1998) Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 339:1044-1053.
- Larsen JP (2003) Sleep disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 91:329-334.
- Lavaur J, Bernard F, Trifilieff P, Pascoli V, Kappes V, Pages C, Vanhoutte P, Caboche J (2007) A TAT-DEF-Elk-1 peptide regulates the cytonuclear trafficking of Elk-1 and controls cytoskeleton dynamics. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:14448-14458.
- Lavoie B, Parent A (1994) Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *The Journal of comparative neurology* 344:210-231.
- Le Moine C, Bloch B (1995) D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *The Journal of comparative neurology* 355:418-426.
- Lee T, Seeman P, Rajput A, Farley IJ, Hornykiewicz O (1978) Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature* 273:59-61.

- Levandis G, Bazzini E, Armentero MT, Nappi G, Blandini F (2008) Systemic administration of an mGluR5 antagonist, but not unilateral subthalamic lesion, counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 29:161-168.
- Levesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P (1992) Identification, characterization, and localization of the dopamine D3 receptor in rat brain using 7-[3H]hydroxy-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:8155-8159.
- Levesque JC, Parent A (2005) GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:574-584.
- Lévesque M, Bédard A, Cossette M, Parent A (2003) Novel aspects of the chemical anatomy of the striatum and its efferents projections. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 26:271-281.
- Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, Vila M, Hassani OK, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid Y, Feger J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC (1997) Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience* 76:335-343.
- Li SY, Xu DS, Jia HT (2003) AGS-induced expression of Narp is concomitant with expression of AMPA receptor subunits GluR1 and GluR2 in hippocampus but not inferior colliculus of P77PMC rats. *Neurobiol Dis* 14:328-335.
- Lim SA, Kang UJ, McGehee DS (2014) Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects. *Frontiers in synaptic neuroscience* 6:22.
- Linazasoro G, Van Blercom N, Lasa A, Fernandez JM, Aranzabal I (2005) Etiological and therapeutical observations in a case of belly dancer's dyskinesia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:251-253.
- Lindgren HS, Ohlin KE, Cenci MA (2009) Differential involvement of D1 and D2 dopamine receptors in L-DOPA-induced angiogenic activity in a rat model of Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:2477-2488.
- Lindgren HS, Rylander D, Ohlin KE, Lundblad M, Cenci MA (2007) The "motor complication syndrome" in rats with 6-OHDA lesions treated chronically with L-DOPA: relation to dose and route of administration. *Behavioural brain research* 177:150-159.
- Lindvall O, Bjorklund A (1979) Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway. *Brain research* 172:169-173.
- Lo Bianco C, Ridet JL, Schneider BL, Deglon N, Aebischer P (2002) alpha -Synucleinopathy and selective dopaminergic neuron loss in a rat lentiviral-based model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:10813-10818.
- Lopez-Real A, Rodriguez-Pallares J, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL (2003) Localization and functional significance of striatal neurons immunoreactive to aromatic L-amino acid decarboxylase or tyrosine hydroxylase in rat Parkinsonian models. *Brain research* 969:135-146.
- Lovinger DM (2010) Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology* 58:951-961.
- Lovinger DM, Tyler EC, Merritt A (1993) Short- and long-term synaptic depression in rat neostriatum. *Journal of neurophysiology* 70:1937-1949.
- Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchison W, Dostrovsky J (2000) Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Annals of neurology* 47:S141-146.
- Lu W, Marinelli M, Xu D, Worley PF, Wolf ME (2002) Amphetamine and cocaine do not increase Narp expression in rat ventral tegmental area, nucleus accumbens or prefrontal cortex, but Narp may contribute to individual differences in responding to a novel environment. *The European journal of neuroscience* 15:2027-2036.
- Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA (2002) Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 15:120-132.
- Lundblad M, Picconi B, Lindgren H, Cenci MA (2004) A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 16:110-123.
- Lundblad M, Usiello A, Carta M, Hakansson K, Fisone G, Cenci MA (2005) Pharmacological validation of a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. *Exp Neurol* 194:66-75.
- Lundblad M, Vaudano E, Cenci MA (2003) Cellular and behavioural effects of the adenosine A2a receptor antagonist KW-6002 in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* 84:1398-1410.

- Luthman J, Fredriksson A, Sundstrom E, Jonsson G, Archer T (1989) Selective lesion of central dopamine or noradrenaline neuron systems in the neonatal rat: motor behavior and monoamine alterations at adult stage. *Behavioural brain research* 33:267-277.
- Lyford GL, Yamagata K, Kaufmann WE, Barnes CA, Sanders LK, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Lanahan AA, Worley PF (1995) Arc, a growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel cytoskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. *Neuron* 14:433-445.

M

- Ma TC, Barco A, Ratan RR, Willis DE (2014) cAMP-responsive Element-binding Protein (CREB) and cAMP Co-regulate Activator Protein 1 (AP1)-dependent Regeneration-associated Gene Expression and Neurite Growth. *J Biol Chem* 289:32914-32925.
- Manson A, Stirpe P, Schrag A (2012) Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life. *J Parkinsons Dis* 2:189-198.
- Mao L, Lau YS, Petroske E, Wang JQ (2001) Profound astrogenesis in the striatum of adult mice following nigrostriatal dopaminergic lesion by repeated MPTP administration. *Brain research Developmental brain research* 131:57-65.
- Mao LM, Guo ML, Jin DZ, Fibuch EE, Choe ES, Wang JQ (2011) Post-translational modification biology of glutamate receptors and drug addiction. *Frontiers in neuroanatomy* 5:19.
- Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y (1994) Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 9:2-12.
- Marcotte ER, Sullivan RM, Mishra RK (1994) Striatal G-proteins: effects of unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Neuroscience letters* 169:195-198.
- Martinez-Murillo R, Villalba R, Montero-Caballero MI, Rodrigo J (1989) Cholinergic somata and terminals in the rat substantia nigra: an immunocytochemical study with optical and electron microscopic techniques. *The Journal of comparative neurology* 281:397-415.
- Martone ME, Young SJ, Armstrong DM, Groves PM (1994) The distribution of cholinergic perikarya with respect to enkephalin-rich patches in the caudate nucleus of the adult cat. *Journal of chemical neuroanatomy* 8:47-59.
- Matamalas M, Bertran-Gonzalez J, Salomon L, Degos B, Deniau JM, Valjent E, Herve D, Girault JA (2009) Striatal medium-sized spiny neurons: identification by nuclear staining and study of neuronal subpopulations in BAC transgenic mice. *PloS one* 4:e4770.
- Matamalas M, Girault JA (2011) Signaling from the cytoplasm to the nucleus in striatal medium-sized spiny neurons. *Frontiers in neuroanatomy* 5:37.
- Mayr B, Montminy M (2001) Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:599-609.
- Mazloom M, Smith Y (2006) Synaptic microcircuitry of tyrosine hydroxylase-containing neurons and terminals in the striatum of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys. *The Journal of comparative neurology* 495:453-469.
- McBride SD, Parker MO (2014) The disrupted basal ganglia and behavioural control: An integrative cross-domain perspective of spontaneous stereotypy. *Behavioural brain research*.
- McCoy CE, Campbell DG, Deak M, Bloomberg GB, Arthur JS (2005) MSK1 activity is controlled by multiple phosphorylation sites. *The Biochemical journal* 387:507-517.
- McFarland NR, Haber SN (2000) Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:3798-3813.
- McGeorge AJ, Faull RL (1989) The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 29:503-537.
- McHaffie JG, Jiang H, May PJ, Coizet V, Overton PG, Stein BE, Redgrave P (2006) A direct projection from superior colliculus to substantia nigra pars compacta in the cat. *Neuroscience* 138:221-234.
- Mela F, Marti M, Dekundy A, Danysz W, Morari M, Cenci MA (2007) Antagonism of metabotropic glutamate receptor type 5 attenuates L-DOPA-induced dyskinesia and its molecular and neurochemical correlates in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 101:483-497.

- Mena-Segovia J, Winn P, Bolam JP (2008) Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. *Brain research reviews* 58:265-271.
- Meredith GE, Farrell T, Kellaghan P, Tan Y, Zahm DS, Totterdell S (1999) Immunocytochemical characterization of catecholaminergic neurons in the rat striatum following dopamine-depleting lesions. *The European journal of neuroscience* 11:3585-3596.
- Merello M, Balej J, Delfino M, Cammarota A, Betti O, Leiguarda R (1999) Apomorphine induces changes in GPI spontaneous outflow in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 14:45-49.
- Middleton FA, Strick PL (2000) Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and cognition* 42:183-200.
- Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology* 50:381-425.
- Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, Robertson RG, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR (1989) Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 32:213-226.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in neurobiology* 14:69-97.
- Moghaddam B, Gruen RJ, Roth RH, Bunney BS, Adams RN (1990a) Effect of L-glutamate on the release of striatal dopamine: in vivo dialysis and electrochemical studies. *Brain research* 518:55-60.
- Moghaddam B, Roth RH, Bunney BS (1990b) Characterization of dopamine release in the rat medial prefrontal cortex as assessed by in vivo microdialysis: comparison to the striatum. *Neuroscience* 36:669-676.
- Moran LB, Hickey L, Michael GJ, Derkacs M, Christian LM, Kalaitzakis ME, Pearce RK, Graeber MB (2008) Neuronal pentraxin II is highly upregulated in Parkinson's disease and a novel component of Lewy bodies. *Acta neuropathologica* 115:471-478.
- Moratalla R, Robertson HA, Graybiel AM (1992) Dynamic regulation of NGFI-A (zif268, egr1) gene expression in the striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 12:2609-2622.
- Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R (2006) Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 129:1059-1069.
- Mori A, Ohashi S, Nakai M, Moriizumi T, Mitsumoto Y (2005) Neural mechanisms underlying motor dysfunction as detected by the tail suspension test in MPTP-treated C57BL/6 mice. *Neuroscience research* 51:265-274.
- Mori S, Takino T, Yamada H, Sano Y (1985) Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the subthalamic nucleus of the rat, cat and monkey. *Neuroscience letters* 62:305-309.
- Morin N, Jourdain VA, Di Paolo T (2014) Modeling dyskinesia in animal models of Parkinson disease. *Exp Neurol* 256:105-116.
- Morris RG (1998) Synaptic plasticity. Down with novelty. *Nature* 394:834-835.
- Mouroux M, Hassani OK, Feger J (1995) Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. *Neuroscience* 67:399-407.
- Mrejeru A, Wei A, Ramirez JM (2011) Calcium-activated non-selective cation currents are involved in generation of tonic and bursting activity in dopamine neurons of the substantia nigra pars compacta. *The Journal of physiology* 589:2497-2514.
- Murer MG, Moratalla R (2011) Striatal Signaling in L-DOPA-Induced Dyskinesia: Common Mechanisms with Drug Abuse and Long Term Memory Involving D1 Dopamine Receptor Stimulation. *Frontiers in neuroanatomy* 5:51.
- Muthane U, Ramsay KA, Jiang H, Jackson-Lewis V, Donaldson D, Fernando S, Ferreira M, Przedborski S (1994) Differences in nigral neuron number and sensitivity to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in C57/bl and CD-1 mice. *Exp Neurol* 126:195-204.

- Nadjar A, Gerfen CR, Bezaud E (2009) Priming for l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a feature inherent to the treatment or the disease? *Progress in neurobiology* 87:1-9.
- Nakahara T, Yamamoto T, Endo K, Kayama H (2001) Neuronal ectopic expression of tyrosine hydroxylase in the mouse striatum by combined administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 3-nitropropionic acid. *Neuroscience* 108:601-610.
- Nakano K, Hasegawa Y, Tokushige A, Nakagawa S, Kayahara T, Mizuno N (1990) Topographical projections from the thalamus, subthalamic nucleus and pedunculopontine tegmental nucleus to the striatum in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain research* 537:54-68.
- Nambu A (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. 143:461-466.
- Nambu A, Llinas R (1997) Morphology of globus pallidus neurons: its correlation with electrophysiology in guinea pig brain slices. *The Journal of comparative neurology* 377:85-94.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research* 43:111-117.
- Naqvi S, Martin KJ, Arthur JS (2014) CREB phosphorylation at Ser133 regulates transcription via distinct mechanisms downstream of cAMP and MAPK signalling. *The Biochemical journal* 458:469-479.
- Negrisolo S, Benetti E, Centi S, Della Vella M, Ghirardo G, Zanon GF, Murer L, Artifoni L (2011) PAX2 gene mutations in pediatric and young adult transplant recipients: kidney and urinary tract malformations without ocular anomalies. *Clinical genetics* 80:581-585.
- Nelson AB, Hammack N, Yang CF, Shah NM, Seal RP, Kreitzer AC (2014) Striatal cholinergic interneurons Drive GABA release from dopamine terminals. *Neuron* 82:63-70.
- Nelson AB, Kreitzer AC (2014) Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annual review of neuroscience* 37:117-135.
- Nishi A, Bibb JA, Matsuyama S, Hamada M, Higashi H, Nairn AC, Greengard P (2002) Regulation of DARPP-32 dephosphorylation at PKA- and Cdk5-sites by NMDA and AMPA receptors: distinct roles of calcineurin and protein phosphatase-2A. *J Neurochem* 81:832-841.
- Nishi A, Kuroiwa M, Miller DB, O'Callaghan JP, Bateup HS, Shuto T, Sotogaku N, Fukuda T, Heintz N, Greengard P, Snyder GL (2008) Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:10460-10471.
- Nishi A, Kuroiwa M, Shuto T (2011) Mechanisms for the modulation of dopamine d(1) receptor signaling in striatal neurons. *Frontiers in neuroanatomy* 5:43.
- Noda T, Oka H (1984) Nigral inputs to the pedunculopontine region: intracellular analysis. *Brain research* 322:332-336.
- Nutt JG, Gunzler SA, Kirchhoff T, Hogarth P, Weaver JL, Krams M, Jamerson B, Menniti FS, Landen JW (2008) Effects of a NR2B selective NMDA glutamate antagonist, CP-101,606, on dyskinesia and Parkinsonism. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23:1860-1866.
- O'Brien R, Xu D, Mi R, Tang X, Hopf C, Worley P (2002) Synaptically targeted narp plays an essential role in the aggregation of AMPA receptors at excitatory synapses in cultured spinal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:4487-4498.
- O'Brien RJ, Xu D, Petralia RS, Steward O, Huganir RL, Worley P (1999) Synaptic clustering of AMPA receptors by the extracellular immediate-early gene product Narp. *Neuron* 23:309-323.
- Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG (2000a) Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* 23:S2-7.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW (2000b) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Annals of neurology* 47:S22-32; discussion S32-24.
- Olanow CW, Gauger LL, Cedarbaum JM (1991) Temporal relationships between plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of levodopa and clinical effect in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 29:556-559.
- Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, Tolosa E, Stocchi F, Melamed E, Eyal E, Rascol O (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23:2194-2201.

- Oleshko NN, Maisky VA (1993) Topographical organization of the sources of discrete cortical projections within the striatum as determined by a retrograde fluorescence tracing technique in the cat. *Neuroscience* 57:683-695.
- Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, Dellapina E, Destee A, Durif F, Galitzky M, Lebouvier T, Meissner W, Thalamas C, Tison F, Salis A, Sommet A, Viallet F, Vidailhet M, Rascol O, Network NS-PC (2014) Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology* 82:300-307.
- Ouattara B, Gregoire L, Morissette M, Gasparini F, Vranesic I, Bilbe G, Johns DR, Rajput A, Hornykiewicz O, Rajput AH, Gomez-Mancilla B, Di Paolo T (2011) Metabotropic glutamate receptor type 5 in levodopa-induced motor complications. *Neurobiol Aging* 32:1286-1295.
- Oueslati A, Breyse N, Amalric M, Kerkerian-Le Goff L, Salin P (2005) Dysfunction of the cortico-basal ganglia-cortical loop in a rat model of early parkinsonism is reversed by metabotropic glutamate receptor 5 antagonism. *The European journal of neuroscience* 22:2765-2774.
- Oueslati A, Sgambato-Faure V, Melon C, Kachidian P, Gubellini P, Amri M, Kerkerian-Le Goff L, Salin P (2007) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus potentiates L-DOPA-induced neurochemical changes in the striatum in a rat model of Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:2377-2386.

P-Q

- Padovan-Neto FE, Ferreira NR, de Oliveira-Tavares D, de Aguiar D, da Silva CA, Raisman-Vozari R, Del Bel E (2013) Anti-dyskinetic effect of the neuronal nitric oxide synthase inhibitor is linked to decrease of FosB/deltaFosB expression. *Neuroscience letters* 541:126-131.
- Paille V, Henry V, Lescaudron L, Brachet P, Damier P (2007) Rat model of Parkinson's disease with bilateral motor abnormalities, reversible with levodopa, and dyskinesias. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:533-539.
- Palfi A, Kortvely E, Fekete E, Kovacs B, Varszegi S, Gulya K (2002) Differential calmodulin gene expression in the rodent brain. *Life Sci* 70:2829-2855.
- Parent A (1990) Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 13:254-258.
- Parent A, De Bellefeuille L (1983) The pallidointralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. *Brain research* 278:11-27.
- Parent A, Hazrati LN (1995a) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain research Brain research reviews* 20:91-127.
- Parent A, Hazrati LN (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain research Brain research reviews* 20:128-154.
- Parent A, Mackey A, De Bellefeuille L (1983) The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience* 10:1137-1150.
- Parent M, Parent A (2005) Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre median-parafascicular thalamic neurons in primates. *The Journal of comparative neurology* 481:127-144.
- Parker WD, Jr., Parks JK, Swerdlow RH (2008) Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex. *Brain research* 1189:215-218.
- Pavon N, Martin AB, Mendiola A, Moratalla R (2006) ERK phosphorylation and FosB expression are associated with L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *Biol Psychiatry* 59:64-74.
- Pawlak V, Kerr JN (2008) Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:2435-2446.
- Pearce RK, Jackson M, Smith L, Jenner P, Marsden CD (1995) Chronic L-DOPA administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 10:731-740.
- Pechetis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, Berdeaux G, Ziegler M, Trial Study G (2005) Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 12:956-963.

- Penit-Soria J, Durand C, Besson MJ, Herve D (1997) Levels of stimulatory G protein are increased in the rat striatum after neonatal lesion of dopamine neurons. *Neuroreport* 8:829-833.
- Peralta V, Basterra V, Campos MS, de Jalon EG, Moreno-Izco L, Cuesta MJ (2012) Characterization of spontaneous Parkinsonism in drug-naïve patients with nonaffective psychotic disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262:131-138.
- Perez-Otano I, Herrero MT, Oset C, De Ceballos ML, Luquin MR, Obeso JA, Del Rio J (1991) Extensive loss of brain dopamine and serotonin induced by chronic administration of MPTP in the marmoset. *Brain research* 567:127-132.
- Perez-Otano I, Mandelzys A, Morgan JI (1998) MPTP-Parkinsonism is accompanied by persistent expression of a delta-FosB-like protein in dopaminergic pathways. *Brain research Molecular brain research* 53:41-52.
- Perier C, Bove J, Wu DC, Dehay B, Choi DK, Jackson-Lewis V, Rathke-Hartlieb S, Bouillet P, Strasser A, Schulz JB, Przedborski S, Vila M (2007) Two molecular pathways initiate mitochondria-dependent dopaminergic neurodegeneration in experimental Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:8161-8166.
- Pessiglione M, Guehl D, Hirsch EC, Feger J, Tremblay L (2004) Disruption of self-organized actions in monkeys with progressive MPTP-induced parkinsonism. I. Effects of task complexity. *The European journal of neuroscience* 19:426-436.
- Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, Cenci MA, Calabresi P (2003) Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature neuroscience* 6:501-506.
- Picconi B, Ghiglieri V, Bagetta V, Barone I, Sgobio C, Calabresi P (2008a) Striatal synaptic changes in experimental parkinsonism: role of NMDA receptor trafficking in PSD. *Parkinsonism Relat Disord* 14 Suppl 2:S145-149.
- Picconi B, Paille V, Ghiglieri V, Bagetta V, Barone I, Lindgren HS, Bernardi G, Angela Cenci M, Calabresi P (2008b) L-DOPA dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation. *Neurobiol Dis* 29:327-335.
- Picconi B, Pisani A, Centonze D, Battaglia G, Storto M, Nicoletti F, Bernardi G, Calabresi P (2002) Striatal metabotropic glutamate receptor function following experimental parkinsonism and chronic levodopa treatment. *Brain* 125:2635-2645.
- Pierri M, Vaudano E, Sager T, Englund U (2005) KW-6002 protects from MPTP induced dopaminergic toxicity in the mouse. *Neuropharmacology* 48:517-524.
- Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P (2005) Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:395-402.
- Porritt MJ, Batchelor PE, Hughes AJ, Kalnins R, Donnan GA, Howells DW (2000) New dopaminergic neurons in Parkinson's disease striatum. *Lancet* 356:44-45.
- Prediger RD, Batista LC, Medeiros R, Pandolfo P, Florio JC, Takahashi RN (2006) The risk is in the air: Intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 202:391-403.
- Prensa L, Cossette M, Parent A (2000) Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Journal of chemical neuroanatomy* 20:207-213.
- Prensa L, Gimenez-Amaya JM, Parent A, Bernacer J, Cebrian C (2009) The nigrostriatal pathway: axonal collateralization and compartmental specificity. *Journal of neural transmission Supplementum* 49-58.
- Prensa L, Parent A (2001) The nigrostriatal pathway in the rat: A single-axon study of the relationship between dorsal and ventral tier nigral neurons and the striosome/matrix striatal compartments. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:7247-7260.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD (2014) The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*.
- Przedborski S, Levivier M, Jiang H, Ferreira M, Jackson-Lewis V, Donaldson D, Togasaki DM (1995) Dose-dependent lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 67:631-647.
- Przedborski S, Vila M (2003) The 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 991:189-198.
- Quik M, Police S, Langston JW, Di Monte DA (2002) Increases in striatal preproenkephalin gene expression are associated with nigrostriatal damage but not L-DOPA-induced dyskinesias in the squirrel monkey. *Neuroscience* 113:213-220.
- Quintana A, Melon C, Kerkerian-Le Goff L, Salin P, Savasta M, Sgambato-Faure V (2010) Forelimb dyskinesia mediated by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus is linked to rapid activation of the NR2B subunit of N-methyl-D-aspartate receptors. *The European journal of neuroscience* 32:423-434.

R-S

- Rascol O (2000) Medical treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Annals of neurology* 47:S179-188.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE (2000) A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 342:1484-1491.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, Abdalla M, Study G (2006) Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:1844-1850.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, group Ls (2005) Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 365:947-954.
- Rascol O, Nutt JG, Blin O, Goetz CG, Trugman JM, Soubrouillard C, Carter JH, Currie LJ, Fabre N, Thalamas C, Giardina WW, Wright S (2001) Induction by dopamine D1 receptor agonist ABT-431 of dyskinesia similar to levodopa in patients with Parkinson disease. *Archives of neurology* 58:249-254.
- Reichmann H, Lachenmayer L (2000) [1st long-term double-blind study of effectiveness and dyskinesia prevention of ropinirol]. *Der Nervenarzt* 71:1012-1014.
- Reichmann H, Sommer U, Fuchs G, Heftner H, Mark G, Muller T, Thumler R, Ulm G, Vieregge P (2000) Workshop IV: drug treatment guidelines for the long-term management of Parkinson's disease. *J Neurol* 247 Suppl 4:IV/40-41.
- Reti IM, Baraban JM (2000) Sustained increase in Narp protein expression following repeated electroconvulsive seizure. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 23:439-443.
- Reti IM, Miskimon M, Dickson M, Petralia RS, Takamiya K, Bland R, Saini J, During MJ, Huganir RL, Baraban JM (2008) Activity-dependent secretion of neuronal activity regulated pentraxin from vasopressin neurons into the systemic circulation. *Neuroscience* 151:352-360.
- Reti IM, Reddy R, Worley PF, Baraban JM (2002a) Prominent Narp expression in projection pathways and terminal fields. *J Neurochem* 82:935-944.
- Reti IM, Reddy R, Worley PF, Baraban JM (2002b) Selective expression of Narp, a secreted neuronal pentraxin, in orexin neurons. *J Neurochem* 82:1561-1565.
- Ricardo JA (1980) Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I. The subthalamic nucleus of Luys. *Brain research* 202:257-271.
- Richards CD, Shirogama T, Kitai ST (1997) Electrophysiological and immunocytochemical characterization of GABA and dopamine neurons in the substantia nigra of the rat. *Neuroscience* 80:545-557.
- Rivera A, Alberti I, Martin AB, Narvaez JA, de la Calle A, Moratalla R (2002) Molecular phenotype of rat striatal neurons expressing the dopamine D5 receptor subtype. *The European journal of neuroscience* 16:2049-2058.
- Rommelfanger KS, Wichmann T (2010) Extrastriatal dopaminergic circuits of the Basal Ganglia. *Frontiers in neuroanatomy* 4:139.
- Ronesi J, Lovinger DM (2005) Induction of striatal long-term synaptic depression by moderate frequency activation of cortical afferents in rat. *The Journal of physiology* 562:245-256.
- Russ H, Mihatsch W, Gerlach M, Riederer P, Przuntek H (1991) Neurochemical and behavioural features induced by chronic low dose treatment with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset: implications for Parkinson's disease? *Neuroscience letters* 123:115-118.
- Rylander D, Recchia A, Mela F, Dekundy A, Danysz W, Cenci MA (2009) Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 330:227-235.
- Saka E, Iadarola M, Fitzgerald DJ, Graybiel AM (2002) Local circuit neurons in the striatum regulate neural and behavioral responses to dopaminergic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:9004-9009.
- Samadi P, Gregoire L, Morissette M, Calon F, Hadj Tahar A, Belanger N, Dridi M, Bedard PJ, Di Paolo T (2008) Basal ganglia group II metabotropic glutamate receptors specific binding in non-human primate model of L-Dopa-induced dyskinesias. *Neuropharmacology* 54:258-268.
- Sanchez-Guajardo V, Barnum CJ, Tansey MG, Romero-Ramos M (2013) Neuroimmunological processes in Parkinson's disease and their relation to alpha-synuclein: microglia as the referee between neuronal processes and peripheral immunity. *ASN neuro* 5:113-139.

- Santini E, Alcacer C, Cacciatore S, Heiman M, Herve D, Greengard P, Girault JA, Valjent E, Fisone G (2009) L-DOPA activates ERK signaling and phosphorylates histone H3 in the striatonigral medium spiny neurons of hemiparkinsonian mice. *J Neurochem* 108:621-633.
- Santini E, Feyder M, Gangarossa G, Bateup HS, Greengard P, Fisone G (2012) Dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32-kDa (DARPP-32)-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in experimental parkinsonism. *J Biol Chem* 287:27806-27812.
- Santini E, Sgambato-Faure V, Li Q, Savasta M, Dovero S, Fisone G, Bezard E (2010) Distinct changes in cAMP and extracellular signal-regulated protein kinase signalling in L-DOPA-induced dyskinesia. *PloS one* 5:e12322.
- Santini E, Valjent E, Usiello A, Carta M, Borgkvist A, Girault JA, Herve D, Greengard P, Fisone G (2007) Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA-induced dyskinesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:6995-7005.
- Saper CB, Loewy AD (1982) Projections of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain research* 252:367-372.
- Sato F, Parent M, Levesque M, Parent A (2000) Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *The Journal of comparative neurology* 424:142-152.
- Sauer H, Oertel WH (1994) Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience* 59:401-415.
- Savasta M, Dubois A, Benavides J, Scatton B (1988) Different plasticity changes in D1 and D2 receptors in rat striatal subregions following impairment of dopaminergic transmission. *Neuroscience letters* 85:119-124.
- Schlimgen AK, Helms JA, Vogel H, Perin MS (1995) Neuronal pentraxin, a secreted protein with homology to acute phase proteins of the immune system. *Neuron* 14:519-526.
- Schrag A, Quinn N (2000) Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 123 (Pt 11):2297-2305.
- Schwartzman RJ, Alexander GM (1985) Changes in the local cerebral metabolic rate for glucose in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) primate model of Parkinson's disease. *Brain research* 358:137-143.
- Schwyn RC, Fox CA (1974) The primate substantia nigra: a Golgi and electron microscopic study. *Journal fur Hirnforschung* 15:95-126.
- Sedelis M, Schwarting RK, Huston JP (2001) Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Behavioural brain research* 125:109-125.
- Segal M, Korkotian E (2014) Endoplasmic reticulum calcium stores in dendritic spines. *Frontiers in neuroanatomy* 8:64.
- Seniuk NA, Tatton WG, Greenwood CE (1990) Dose-dependent destruction of the coeruleus-cortical and nigral-striatal projections by MPTP. *Brain research* 527:7-20.
- Sgambato-Faure V, Buggia V, Gilbert F, Levesque D, Benabid AL, Berger F (2005) Coordinated and spatial upregulation of arc in striatonigral neurons correlates with L-dopa-induced behavioral sensitization in dyskinetic rats. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 64:936-947.
- Sgambato V, Vanhoutte P, Pages C, Rogard M, Hipskind R, Besson MJ, Caboche J (1998) In vivo expression and regulation of Elk-1, a target of the extracellular-regulated kinase signaling pathway, in the adult rat brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:214-226.
- Shammah-Lagnado SJ, Alheid GF, Heimer L (1996) Efferent connections of the caudal part of the globus pallidus in the rat. *The Journal of comparative neurology* 376:489-507.
- Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ (2008) Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321:848-851.
- Shimomura A, Ogawa Y, Kitani T, Fujisawa H, Hagiwara M (1996) Calmodulin-dependent protein kinase II potentiates transcriptional activation through activating transcription factor 1 but not cAMP response element-binding protein. *J Biol Chem* 271:17957-17960.
- Shindou T, Mori A, Kase H, Ichimura M (2001) Adenosine A(2A) receptor enhances GABA(A)-mediated IPSCs in the rat globus pallidus. *The Journal of physiology* 532:423-434.
- Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y (1996) The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 73:335-357.

- Sibley DR (1999) New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. *Annual review of pharmacology and toxicology* 39:313-341.
- Silverdale MA, Kobylecki C, Hallett PJ, Li Q, Dunah AW, Ravenscroft P, Bezard E, Brotchie JM (2010) Synaptic recruitment of AMPA glutamate receptor subunits in levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned nonhuman primate. *Synapse* 64:177-180.
- Singla S, Kreitzer AC, Malenka RC (2007) Mechanisms for synapse specificity during striatal long-term depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:5260-5264.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353-387.
- Smith Y, Hazrati LN, Parent A (1990) Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *The Journal of comparative neurology* 294:306-323.
- Snyder GL, Allen PB, Fienberg AA, Valle CG, Huganir RL, Nairn AC, Greengard P (2000) Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor in the neostriatum by dopamine and psychostimulants in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:4480-4488.
- Snyder GL, Fienberg AA, Huganir RL, Greengard P (1998) A dopamine/D1 receptor/protein kinase A/dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein (Mr 32 kDa)/protein phosphatase-1 pathway regulates dephosphorylation of the NMDA receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:10297-10303.
- Sokoloff P, Martres MP, Giros B, Bouthenet ML, Schwartz JC (1992) Heterogeneity and regulation of central dopamine receptor subtypes studied by cDNA cloning methodology. *Neurochem Int* 20 Suppl:27S-32S.
- Song DD, Haber SN (2000) Striatal responses to partial dopaminergic lesion: evidence for compensatory sprouting. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:5102-5114.
- Srivastava J, Robertson CL, Rajasekaran D, Gredler R, Siddiq A, Emdad L, Mukhopadhyay ND, Ghosh S, Hylemon PB, Gil G, Shah K, Bhare D, Subler MA, Windle JJ, Fisher PB, Sarkar D (2014) AEG-1 regulates retinoid X receptor and inhibits retinoid signaling. *Cancer research* 74:4364-4377.
- Stanic D, Tripanichkul W, Drago J, Finkelstein DI, Horne MK (2004) Glial responses associated with dopaminergic striatal reinnervation following lesions of the rat substantia nigra. *Brain research* 1023:83-91.
- Stipanovich A, Valjent E, Matamales M, Nishi A, Ahn JH, Maroteaux M, Bertran-Gonzalez J, Bami-Cherrier K, Enslen H, Corbille AG, Filhol O, Nairn AC, Greengard P, Herve D, Girault JA (2008) A phosphatase cascade by which rewarding stimuli control nucleosomal response. *Nature* 453:879-884.
- Sugimoto T, Hattori T (1983) Confirmation of thalamosubthalamic projections by electron microscopic autoradiography. *Brain research* 267:335-339.
- Sugimoto T, Hattori T, Mizuno N, Itoh K, Sato M (1983) Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *The Journal of comparative neurology* 214:209-216.
- Sun P, Enslen H, Myung PS, Maurer RA (1994) Differential activation of CREB by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases type II and type IV involves phosphorylation of a site that negatively regulates activity. *Genes & development* 8:2527-2539.
- Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W (2007) D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in neurosciences* 30:228-235.
- Surmeier DJ, Plotkin J, Shen W (2009) Dopamine and synaptic plasticity in dorsal striatal circuits controlling action selection. *Current opinion in neurobiology* 19:621-628.
- Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z (1996) Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:6579-6591.
- Svenningsson P, Lindskog M, Ledent C, Parmentier M, Greengard P, Fredholm BB, Fisone G (2000) Regulation of the phosphorylation of the dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa in vivo by dopamine D1, dopamine D2, and adenosine A2A receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:1856-1860.
- Svenningsson P, Nishi A, Fisone G, Girault JA, Nairn AC, Greengard P (2004) DARPP-32: an integrator of neurotransmission. *Annual review of pharmacology and toxicology* 44:269-296.
- Swanson LW (1982) The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain research bulletin* 9:321-353.

T-U-V-W-X-Y

- Tande D, Hoglinger G, Debeir T, Freundlieb N, Hirsch EC, Francois C (2006) New striatal dopamine neurons in MPTP-treated macaques result from a phenotypic shift and not neurogenesis. *Brain* 129:1194-1200.
- Tashiro Y, Sugimoto T, Hattori T, Uemura Y, Nagatsu I, Kikuchi H, Mizuno N (1989) Tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons in the striatum of the rat. *Neuroscience letters* 97:6-10.
- Tepper JM, Bolam JP (2004) Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current opinion in neurobiology* 14:685-692.
- Tepper JM, Martin LP, Anderson DR (1995) GABAA receptor-mediated inhibition of rat substantia nigra dopaminergic neurons by pars reticulata projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:3092-3103.
- Tingley WG, Ehlers MD, Kameyama K, Doherty C, Ptak JB, Riley CT, Huganir RL (1997) Characterization of protein kinase A and protein kinase C phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit using phosphorylation site-specific antibodies. *J Biol Chem* 272:5157-5166.
- Togasaki DM, Tan L, Protell P, Di Monte DA, Quik M, Langston JW (2001) Levodopa induces dyskinesias in normal squirrel monkeys. *Annals of neurology* 50:254-257.
- Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R (2010) Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews* 62:405-496.
- Tronci E, Simola N, Borsini F, Schintu N, Frau L, Carminati P, Morelli M (2007) Characterization of the antiparkinsonian effects of the new adenosine A2A receptor antagonist ST1535: acute and subchronic studies in rats. *Eur J Pharmacol* 566:94-102.
- Tsui CC, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Barnes C, Worley PF (1996) Narp, a novel member of the pentraxin family, promotes neurite outgrowth and is dynamically regulated by neuronal activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:2463-2478.
- Uchida S, Tashiro T, Kawai-Uchida M, Mori A, Jenner P, Kanda T (2014) Adenosine A(2)A-receptor antagonist istradefylline enhances the motor response of L-DOPA without worsening dyskinesia in MPTP-treated common marmosets. *Journal of pharmacological sciences* 124:480-485.
- Valjent E, Corvol JC, Pages C, Besson MJ, Maldonado R, Caboche J (2000) Involvement of the extracellular signal-regulated kinase cascade for cocaine-rewarding properties. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:8701-8709.
- Valjent E, Pages C, Rogard M, Besson MJ, Maldonado R, Caboche J (2001) Delta 9-tetrahydrocannabinol-induced MAPK/ERK and Elk-1 activation in vivo depends on dopaminergic transmission. *The European journal of neuroscience* 14:342-352.
- Valjent E, Pascoli V, Svenningsson P, Paul S, Enslen H, Corvol JC, Stipanovich A, Caboche J, Lombroso PJ, Nairn AC, Greengard P, Herve D, Girault JA (2005) Regulation of a protein phosphatase cascade allows convergent dopamine and glutamate signals to activate ERK in the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:491-496.
- Vallone D, Picetti R, Borrelli E (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 24:125-132.
- Vandeputte C, Taymans JM, Casteels C, Coun F, Ni Y, Van Laere K, Baekelandt V (2010) Automated quantitative gait analysis in animal models of movement disorders. *BMC neuroscience* 11:92.
- Veening JG, Cornelissen FM, Lieven PA (1980) The topical organization of the afferents to the caudatoputamen of the rat. A horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 5:1253-1268.
- Verma A, Moghaddam B (1998) Regulation of striatal dopamine release by metabotropic glutamate receptors. *Synapse* 28:220-226.
- Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi R, Durif F, Agid Y (1999) The phenomenology of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 14 Suppl 1:13-18.
- Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM (2004) Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in neurosciences* 27:468-474.
- Walsh JP (1993) Depression of excitatory synaptic input in rat striatal neurons. *Brain research* 608:123-128.
- Walsh JP, Dunia R (1993) Synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors induces short-term potentiation at excitatory synapses in the striatum of the rat. *Neuroscience* 57:241-248.

- Westerink BH, Santiago M, De Vries JB (1992) The release of dopamine from nerve terminals and dendrites of nigrostriatal neurons induced by excitatory amino acids in the conscious rat. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 345:523-529.
- Westin JE, Vercammen L, Strome EM, Konradi C, Cenci MA (2007) Spatiotemporal pattern of striatal ERK1/2 phosphorylation in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia and the role of dopamine D1 receptors. *Biol Psychiatry* 62:800-810.
- White NM, Hiroi N (1998) Preferential localization of self-stimulation sites in striosomes/patches in the rat striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:6486-6491.
- Wiegert JS, Bengtson CP, Bading H (2007) Diffusion and not active transport underlies and limits ERK1/2 synapse-to-nucleus signaling in hippocampal neurons. *J Biol Chem* 282:29621-29633.
- Wilson CJ, Kawaguchi Y (1996) The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:2397-2410.
- Winkler C, Kirik D, Bjorklund A, Cenci MA (2002) L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 10:165-186.
- Wirtshafter D, Osborn CV (2005) The atypical dopamine D1 receptor agonist SKF 83959 induces striatal Fos expression in rats. *Eur J Pharmacol* 528:88-94.
- Won L, Ding Y, Singh P, Kang UJ (2014) Striatal cholinergic cell ablation attenuates L-DOPA induced dyskinesia in Parkinsonian mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34:3090-3094.
- Xiao B, Tu JC, Petralia RS, Yuan JP, Doan A, Breder CD, Ruggiero A, Lanahan AA, Wenthold RJ, Worley PF (1998) Homer regulates the association of group 1 metabotropic glutamate receptors with multivalent complexes of homer-related, synaptic proteins. *Neuron* 21:707-716.
- Xu D, Hopf C, Reddy R, Cho RW, Guo L, Lanahan A, Petralia RS, Wenthold RJ, O'Brien RJ, Worley P (2003) Narp and NP1 form heterocomplexes that function in developmental and activity-dependent synaptic plasticity. *Neuron* 39:513-528.
- Yamada H, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Tsutsumi T, Hirano M, Maeda H (2007) The dopamine D1 receptor agonist, but not the D2 receptor agonist, induces gene expression of Homer 1a in rat striatum and nucleus accumbens. *Brain research* 1131:88-96.
- Yamamoto Y, Nakanishi H, Takai N, Shimazoe T, Watanabe S, Kita H (1999) Expression of N-methyl-D-aspartate receptor-dependent long-term potentiation in the neostriatal neurons in an in vitro slice after ethanol withdrawal of the rat. *Neuroscience* 91:59-68.
- Yamashita T, Terakita A, Kai T, Shichida Y (2008) Conformational change of the transmembrane helices II and IV of metabotropic glutamate receptor involved in G protein activation. *J Neurochem* 106:850-859.
- Yelnik J, Francois C, Percheron G, Tande D (1991) Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. *The Journal of comparative neurology* 313:273-294.
- Yelnik J, Percheron G (1979) Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4:1717-1743.
- Yelnik J, Percheron G, Francois C (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *The Journal of comparative neurology* 227:200-213.
- Yen J, Wisdom RM, Tratner I, Verma IM (1991) An alternative spliced form of FosB is a negative regulator of transcriptional activation and transformation by Fos proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:5077-5081.